

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

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

к.м.н. Каменщиков Николай Олегович

д.м.н. Козлов Борис Николаевич

Томск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1..... ОКСИД АЗОТА И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В КАРДИОХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК В КАРДИОХИРУРГИИ.....	14
1.1.1 Острое повреждение почек при операциях с искусственным кровообращением.....	14
1.1.2 Эпидемиология ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством острого повреждения почек: распространенность и влияние на исходы	16
1.1.3 Биомаркеры острого повреждения почек	18
1.2 ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК В КАРДИОХИРУРГИИ	22
1.2.1 Хроническая болезнь почек: определение и эпидемиология	22
1.2.2 Хроническая болезнь почек и исходы в сердечно-сосудистой хирургии ..	23
1.2.3 Оксид азота и хроническая болезнь почек.....	24
1.3 НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ТАКТИКИ В КАРДИОХИРУРГИИ.....	26
1.4 ОКСИД АЗОТА В КАРДИОХИРУРГИИ	28
1.4.1 Физиологические функции оксида азота	28
1.4.2 Использование оксида азота в кардиохирургии.....	31
1.4.3 Безопасность периоперационной терапии оксидом азота.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.2 МЕТОДИКА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ.....	40
2.3 МЕТОДИКА ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА.....	42
2.4 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46

2.4.1	Исследование частоты, степени тяжести и продолжительности острого повреждения почек.....	47
2.4.2	Исследования биомаркеров почечного повреждения.....	48
2.4.3	Клинические исследования	50
2.4.4	Оценка безопасности периоперационной доставки оксида азота	51
2.5	МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА.....	52
ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ		55
3.1	ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК	55
3.2	НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА.....	56
3.3	ВЛИЯНИЕ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА НА ДИНАМИКУ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК	59
3.4	ВЛИЯНИЕ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ	64
3.5	БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ДОСТАВКИ АЗОТА.....	66
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ		70
ВЫВОДЫ		75
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		76
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		77
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		79

ВВЕДЕНИЕ

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% [131]. Патофизиологические 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. Развитие послеоперационного ОПП у кардиохирургических пациентов приводит к росту частоты инфекционных осложнений, увеличению продолжительности госпитализации, потребности повторных госпитализаций в стационар, увеличению 30- и 90- дневной летальности [4]. Наиболее рискованной группой в отношении развития ОПП в раннем послеоперационном периоде являются пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) [73]. 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 увеличиваться пропорционально стадии ХБП [196], 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 ингибиции синтеза эндогенного NO с гломерулярной ишемией, гломерулосклерозом, тубулоинтерстициальным повреждением и протеинурией [17]. Различные модели нефротоксичности

сопровожаются значительным дефицитом NO. Некоторые клинические исследования указывают, что при ХБП снижается образование, формируется дефицит и ухудшается биодоступность эндогенного NO [29]. Кроме того, при кардиохирургических операциях с использованием ИК также было отмечено формирование дефицита NO и снижение его биодоступности [193]. Единичные исследования показали, что в общей когорте кардиохирургических пациентов доставка NO в контур экстракорпоральной циркуляции оказывала нефропротективное действие и снижала количество эпизодов ОПП [95, 114]. Нефропротективный эффект NO был отмечен на экспериментальной модели контраст-индуцированной нефропатии [19].

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 планируемой 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 [95].

С. Lei с соавт. 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 [114].

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 (ОРИТ) [86].

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.

Основная научная гипотеза

Периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением безопасна и обладает нефропротективными свойствами у пациентов с хронической болезнью почек.

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.

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 данного 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 (НДА) и ИК интраоперационно и аппарата ИВЛ 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 (MetHb) и нитротирозина в сыворотке крови, а также уровень диоксида азота (NO₂) во вдыхаемой газовой смеси. 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.

Дизайн исследования

Выполнено пилотное одноцентровое простое слепое проспективное рандомизированное контролируемое исследование.

Достоверность выводов и рекомендаций

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.

Внедрение

Периоперационная доставка оксида азота при операциях с искусственным кровообращением у пациентов с хронической болезнью почек внедрена в клиническую практику отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Опубликованы методические рекомендации по новой медицинской технологии.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации в виде устных докладов были представлены на 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).

Публикации по теме диссертации

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. – DOI 10.21320/1818-474X-2024-4-127-138.

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. – DOI 10.21688/1681-3472-2024-4-46-58.

3. Kamenshchikov N. O., Tyo M. A., Berra L., Kravchenko I. V., Kozlov B. N., Guskova 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.

При выполнении данной работы автором получено свидетельство о государственной регистрации базы данных

– База данных №2024624803 «Периоперационное кондиционирование оксидом азота для предотвращения острого почечного повреждения при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с хронической болезнью почек».

Методические рекомендации

– Периоперационное кондиционирование оксидом азота для предотвращения общего почечного повреждения при кардиохирургических вмешательствах: методические рекомендации / Н. О. Каменщиков, Ю. К. Подоксенов, М. А. Тё [и др.]. – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2023. – 28 с.

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.

Личный вклад автора

Под наставничеством научных руководителей автор выбрал тему исследования, разработал его дизайн, сформулировал цели 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. Основные положения, выводы и практические рекомендации были представлены в диссертационной работе, опубликованы в научных журналах и представлены на конференциях в виде устных докладов.

ГЛАВА 1. ОКСИД АЗОТА И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В КАРДИОХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК В КАРДИОХИРУРГИИ

1.1.1 Острое повреждение почек при операциях с искусственным кровообращением

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место среди причин инвалидизации и смертности в развитых странах [7]. Активно ведется поиск медикаментозных и хирургических методов лечения больных с патологиями сердечно-сосудистой системы.

Кардиохирургия — наиболее динамично развивающаяся область медицины. Этот процесс связан с развитием фармакологии, химии полимеров, электроники и внедрением их в клиническую практику, а также с фундаментальными исследованиями физиологии системы кровообращения. Стремительно развиваются эндоваскулярная хирургия и «off-pump» методики, однако лечение больных с рядом патологий по-прежнему невозможно без проведения операций на сердце в условиях ИК. К таким заболеваниям относятся клапанные пороки, осложненные формы ишемической болезни сердца, сочетанная патология и др. [26]. Несмотря на значительные достижения в области периоперационного обеспечения, технологический прогресс и усовершенствование аппаратного обеспечения ИК, кардиохирургические операции по-прежнему сопровождаются высоким риском развития послеоперационных осложнений. ОПП, ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством, остается распространенным и серьезным осложнением, значительно ухудшающим прогноз и результаты таких операций [4]. ОПП, согласно рекомендациям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 г. — патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных

и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7 сут и характеризующееся быстрым (часы — дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности [100]. ОПП является одним из наиболее часто встречающихся осложнений послеоперационного периода и возникает при наличии или отсутствии других острых или хронических заболеваний почек [173].

ИК является самостоятельным фактором риска развития органного повреждения и органных дисфункций и связано с такими повреждающими факторами, как ишемически-реперфузионное повреждение, гипоперфузия почек, нейрогормональная активация, нефротоксические воздействия, повышение внутрибрюшного давления и застойные явления в почках [155]. Экстракорпоральное кровообращение приводит к активации провоспалительных и окислительных путей стресса, увеличению продукции свободных радикалов. Снижение перфузионного давления почек во время проведения ИК активирует симпатическую нервную систему и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что приводит к нарушениям кислотно-основного и электролитного гомеостаза, уремии с эндотоксикозом и его последствиям, а также перегрузке объемом из-за задержки натрия и воды, что существенно утяжеляет течение раннего послеоперационного периода [4]. Другими потенциальными факторами риска ОПП являются воздействие нефротоксических агентов, септические эмболии в случае инфекционного эндокардита, а также материальная эмболизация атеросклеротическими массами или крупными кальцинатами при пережатии аорты [152]. ИК ассоциировано с симпатической стимуляцией и резким повышением уровня катехоламинов в крови [44, 133], что является одним из главных факторов развития шок индуцированной эндотелиопатии [92]. ИК вызывает повреждение гликокаликса эндотелиоцитов [140], что приводит к беспрепятственному контакту элементов крови с сосудистой стенкой, активации нейтрофилов и развитию локального воспаления [70]. Последующая дисфункция эндотелия приводит к нарушению механизмов вазодилатации, реализуемых через сигнальный путь NO [157, 183, 200].

Воздействие роликовых насосов, контакт крови с контуром экстракорпоральной перфузии и с воздухом приводят к развитию гемолиза, повышению уровня свободного гемоглобина, которые связывают эндогенно продуцируемый NO, снижая его биодоступность, что приводит к васкулопатиям, эндотелиальной дисфункции, мультифокальной вазоконстрикции и ишемическому полиорганному повреждению [193, 194]. При гемолизе из поврежденных эритроцитов выделяется аргиназа-1, превращая L-аргинин (субстрат для синтеза NO) в L-орнитин, что снижает способность эндотелия синтезировать NO и приводит к развитию осложнений со стороны внутренних органов [170]. Пиковые концентрации свободного гемоглобина в плазме крови и максимальное нарушение биодоступности NO приходится на период ИК [170]. Таким образом, ИК приводит к снижению биодоступности NO как за счет связывания NO при развитии гемолиза [192, 193], так и за счет снижения синтеза NO при ишемически-реперфузионном повреждении, окислительном стрессе и эндотелиальной дисфункции [201]. Дефицит эндогенного NO приводит к нарушению ауторегуляции сосудистого тонуса и абберациям тканевой перфузии [143], что наиболее пагубно сказывается на почечной ткани, поскольку даже в физиологических условиях почки имеют низкий уровень тканевой оксигенации — парциальное давление кислорода в клубочках составляет около 40 мм рт. ст. и снижается в мозговом слое до 10 мм рт. ст. [121, 172].

1.1.2 Эпидемиология ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством острого повреждения почек: распространенность и влияние на исходы

Ежегодно в мире выполняется более 2 млн операций на сердце, при этом частота ОПП варьируется от 5 до 42%, а частота заместительной почечной терапии (ЗПТ) составляет 1–5% случаев. Ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством ОПП — второе по распространенности ОПП и по частоте развития уступает только септическому ОПП. Частота ОПП

достаточно высока даже при выполнении рутинных, плановых кардиохирургических операций с ИК у пациентов с относительно невысоким риском органной дисфункции [131]. При некоторых типах оперативных вмешательств, таких как сочетанные операции, реконструктивные вмешательства на восходящей аорте и дуге, а также мультиклапанная хирургия, частота ОПП может достигать 70%, при этом в 16% случаев возникает необходимость в ЗПТ [114].

Развитие ОПП после кардиохирургических вмешательств связано с удлинением времени пребывания в ОРИТ, увеличением продолжительности госпитализации, а также повышением частоты повторных госпитализаций и ростом 30- и 90-дневной летальности [4, 25].

Реализация даже легких и субклинических форм ОПП сопряжена с высоким риском развития инфекционных осложнений, а также с увеличением госпитальной и краткосрочной летальности в кардиохирургии [4, 25, 83]. При этом степень тяжести ОПП напрямую коррелирует с показателями краткосрочной и долгосрочной летальности [83, 108]. Тяжелое ОПП ассоциировано с увеличением смертности в 3–8 раз. При развитии в послеоперационном периоде ОПП 3 стадии с потребностью в проведении ЗПТ 30-дневная летальность составляет 66% [124].

Увеличение частоты отдаленных осложнений наблюдается в течение 10 лет у пациентов, перенесших ОПП по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек. У кардиохирургических пациентов с ОПП 10-летняя выживаемость не превышает 44%, в то время как у пациентов без ОПП она составляет около 63%. В долгосрочном прогнозе эта тенденция сохраняется у пациентов, перенесших ОПП, даже при полном восстановлении функции почек на момент выписки из стационара [4].

Для прогнозирования течения послеоперационного периода важным является не только факт развития ОПП, но и его продолжительность. В зависимости от продолжительности почечной дисфункции, ОПП классифицируют на транзиторное (разрешается в пределах 48 ч) и персистирующее (разрешается в

пределах от 48 ч до 7 сут). Полное восстановление или стабилизация функции почек у пациентов в течение первых 48–72 ч ассоциируется с лучшими клиническими исходами по сравнению с пациентами, у которых развивается персистирующее ОПП [499]. Персистирующее ОПП увеличивает госпитальную летальность и снижает 5-летнюю выживаемость [4, 36]. Наиболее значимым предиктором 1-летней выживаемости у пациентов с ОПП является динамика снижения сывороточного креатинина относительно пиковых значений в течение суток [4, 180].

У пациентов, перенесших ОПП, наблюдается увеличение частоты развития острой болезни почек, повышение смертности, а также рост частоты ХБП и ее диализ-зависимых форм [4, 69, 106]. У пациентов с перенесенным ОПП в большинстве случаев наблюдается развитие ХБП 3 и 4 стадии через 30 месяцев после эпизода ОПП [50]. Возвращение к дооперационным цифрам скорости клубочковой фильтрации (СКФ) наблюдается лишь у 56% пациентов при выписке из стационара [27]. Развитие и прогрессирование ХБП приводит к нарастанию сердечной недостаточности, увеличению количества сердечно-сосудистых катастроф и в дальнейшем к развитию ренокардиального синдрома с прогрессирующим ухудшением функции почек [112, 146].

ОПП приводит к увеличению количества послеоперационных осложнений, повышению риска развития инфекций и увеличению продолжительности ИВЛ [27, 148]. У 79% пациентов с ОПП развиваются серьезные осложнения, напрямую не связанные с почечной дисфункцией [82]. В частности, увеличивается количество кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений [76, 204].

1.1.3 Биомаркеры острого повреждения почек

В настоящее время темп диуреза и концентрация сывороточного креатинина являются главными диагностическими критериями ОПП в рекомендациях KDIGO 2012 г. Однако эти показатели отражают скорее текущий функциональный статус

почек, а не степень их повреждения [197]. Концентрация креатинина в крови зависит от мышечной массы, приема некоторых медикаментозных препаратов, тяжести операционной травмы [14]. Кроме того, функциональный резерв почек способен поддерживать нормальный уровень сывороточного креатинина и нормальный темп диуреза даже при значительном повреждении. Недостатки сывороточного креатинина как биомаркера ОПП общепризнаны [49]. M.G. Shlipak с соавт. обнаружили, что среди лиц с нормальным уровнем креатинина цистатин С позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском развития ХБП, ОПП и последующим развитием сердечно-сосудистых осложнений [177]. Благодаря этим исследованиям был сформулирован новый термин — субклиническое повреждение почек. На сегодняшний день выделены основные биомаркеры повреждения почек, которые позволяют выявлять субклиническое ОПП до того, как будут достигнуты критерии KDIGO 2012 г., что позволяет принимать ранние лечебные и профилактические меры [153].

Липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) — белок семейства липокаинов с молекулярной массой 25 кДа. Он стимулирует пролиферацию ренальных эпителиоцитов при повреждении и участвует в защите организма от бактериальных возбудителей. NGAL из-за небольшой молекулярной массы фильтруется в первичную мочу и почти полностью реабсорбируется в проксимальном канальце почек. При ренальном повреждении повышается выработка NGAL в печени, легких, нейтрофилах и макрофагах. В результате возрастает концентрация NGAL в сыворотке крови и нарушается его реабсорбция в проксимальных канальцах почек. Кроме того, в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после их повреждения происходит локальный массовый синтез NGAL [75, 80]. Повышенная концентрация NGAL в моче обнаруживается уже через 3 ч после повреждающих воздействий на почки и может сохраняться таковой до 5 дней, а своих пиковых значений достигает через 6–12 ч в зависимости от тяжести поражения [158]. NGAL показал хорошую прогностическую способность в выявлении ОПП у детей и взрослых пациентов после кардиохирургических вмешательств [158, 163], а также у пациентов в

критическом состоянии [163]. Метаанализ, включивший в себя 16 исследований с участием 2906 пациентов, показал эффективность NGAL как биомаркера для прогнозирования ОПП после кардиохирургических операций у взрослых пациентов [81].

Молекула повреждения почек 1 (KIM-1) — это трансмембранный гликопротеин массой 104 кДа. При почечном повреждении KIM-1 экспрессируется на апикальной мембране эпителиоцитов проксимального канальца почек, что приводит к увеличению его содержания в моче и/или циркулирующей крови [23, 137]. KIM-1 способствует приобретению регенерирующими клетками поврежденного почечного эпителия свойств эндогенных фагоцитов и стимулирует поглощение апоптотических и некротических обломков клеток в просвете почечного канальца [34, 212]. Молекула KIM-1 имеет большую молекулярную массу, не фильтруется через гломерулярный барьер и не попадает в мочу из внепочечных источников. Повышение уровня KIM-1 на ранних стадиях почечной недостаточности ассоциировано с фиброзом и воспалением в ткани почек, что позволяет использовать KIM-1 в качестве раннего биомаркера при различных заболеваниях почек [65]. Повышенный уровень KIM-1 в моче способен определяться при диабетической нефропатии, обширных кардиохирургических вмешательствах, нефротоксичной химиотерапии, при введении контрастного вещества пациентам, перенесшим коронарную или периферическую ангиографию [31, 189, 205]. Метаанализ, обобщающий результаты клинических исследований, проведенных с 2008 по 2013 гг., продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность KIM-1 как предиктора развития ОПП, которые составили 74,0 и 86,0% соответственно [175].

Цистатин С — белок массой 13 кДа из семейства ингибиторов цистеиновых протеиназ. Вырабатывается всеми ядродержащими клетками организма с постоянной скоростью, не зависящей от пола, массы тела и возраста пациента [31]. Цистатин С фильтруется, а затем почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах почек. Повреждающие факторы, воздействующие на

почечные каналы, нарушают реабсорбцию цистатина С, что приводит к повышению его концентрации в моче [191]. Таким образом, цистатин С является надежным биомаркером функции почек, который в некоторых ситуациях превосходит креатинин [107, 154]. Цистатин С в исследовании на 150 пациентах показал высокую прогностическую способность в выявлении ОПП при операциях с ИК [198]. В ходе исследования, проведенного на 444 пациентах, находящихся в ОРИТ, было установлено, что концентрация цистатина С в моче была связана с сепсисом, ОПП и летальностью [144].

Интерлейкин 18 (IL-18) представляет собой широко экспрессируемый провоспалительный цитокин с молекулярной массой 24 кДа. IL-18 экспрессируется в эпителиоцитах проксимального извитого канальца и собирательных трубочках нефронов и находится в цитозоле клетки в неактивном состоянии [62]. В ответ на повреждающие стимулы IL-18 высвобождается в просвет канальцев, что приводит к повышению его концентрации в моче [60]. Концентрация IL-18 в моче демонстрирует хорошую прогностическую ценность для выявления ОПП во взрослой популяции пациентов, перенесших операцию с ИК [208]. В многоцентровом проспективном когортном исследовании «TRIBE-AKI» с участием 1219 пациентов высокие концентрации IL-18 в моче и NGAL в плазме крови через шесть часов после операции были тесно связаны с риском развития ОПП. Кроме того, высокие уровни этих биомаркеров были связаны с более длительной госпитализацией и продолжительным пребыванием в отделении интенсивной терапии, а также более высоким риском диализа и смерти [158].

Таким образом, современные биомаркеры повреждения почек позволяют выявлять субклиническое ОПП до того, как будут достигнуты критерии KDIGO, что позволяет принимать ранние лечебные и профилактические меры [153]. Эти меры направлены на определение основной причины ОПП и включают коррекцию антибиотикотерапии, ограничение введения нефротоксичных препаратов и целенаправленное введение жидкости, что позволяет улучшать

краткосрочные и долгосрочные исходы у пациентов с субклиническим ОПП [171].

1.2 ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК В КАРДИОХИРУРГИИ

1.2.1 Хроническая болезнь почек: определение и эпидемиология

ХБП — нарушение структуры или функции почек, которое существует >3 месяцев и влияет на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основе причины возникновения, уровня СКФ и альбуминурии [101].

Различают 5 стадий ХБП в зависимости от СКФ:

стадия 1 — поражение почек с нормальной или повышенной СКФ (>90 мл/мин/1,73 м²);

стадия 2 — незначительное снижение СКФ (60-89 мл/мин/1,73 м²);

стадия 3а — умеренно сниженная СКФ (45-59 мл/мин/1,73 м²);

стадия 3б — существенно сниженная СКФ (30-44 мл/мин/1,73 м²);

стадия 4 — резко сниженная СКФ (15-29 мл/мин/1,73 м²);

стадия 5 — терминальная почечная недостаточность СКФ (<15 мл/мин/1,73 м²).

В зависимости от уровня альбуминурии выделяют 3 категории ХБП:

категория А1 — нормальная или незначительно повышенная экскреция альбумина (<30 мг/сут);

категория А2 — умеренно повышенная экскреция альбумина (30-300 мг/сут);

категория А3 — значительно повышенная экскреция альбумина (>300 мг/сут).

В практике сердечно-сосудистой хирургии с каждым годом увеличивается средний возраст и коморбидность пациентов. Растет количество пациентов с ХБП, которая является наиболее распространенным фактором риска развития ОПП в кардиохирургии [73]. В 2017 году систематический анализ проекта Global

Burden of Disease показал, что 697,5 млн человек всех возрастов страдают ХБП, что соответствует глобальной распространенности 9,1% (8,5%–9,8%) [63]. К 2021 году совместное исследование Американского общества нефрологов, Европейской почечной ассоциации и Международного общества нефрологов показало, что к 2021 году более 850 млн человек имеют какую-либо форму заболевания почек, что примерно вдвое превышает число людей, живущих с сахарным диабетом (422 млн), в 20 раз больше, чем распространенность рака во всем мире (42 млн) или людей, живущих со ВИЧ инфекцией (36,7 млн). Эти данные получены путем объединения результатов исследований по всему миру, с применением различных определений ХБП [101].

В 2017 году от осложнений ХБП умерло 1,2 млн человек, в 2021 году 1,4 млн человек, что подняло ХБП с 19-го на 11-е место в рейтинге ведущих причин смерти в период с 1990 по 2019 год [101].

По данным Регистра Российского диализного общества в 2015 году хронический диализ получали 44 тыс. человек, ежегодный прирост этих больных составлял 10,8-11,2% [12].

1.2.2 Хроническая болезнь почек и исходы в сердечно-сосудистой хирургии

Предоперационная идентификация пациентов группы высокого риска ОПП является важной задачей современной кардиохирургии, поскольку позволяет провести адекватную стратификацию риска, оптимизировать профилактические мероприятия и реализовать стратегии целенаправленной терапии [123]. Функциональное состояние почек оценивается во всех валидизированных в клинической практике шкалах стратификации риска осложнений в кардиохирургии (EuroSCORE-II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), STS Score (The Society of Thoracic Surgeons), Mehta Score, шкала D.N. Wijeyesundera и соавт., CCFARF score (Cleveland Clinic Foundation acute renal failure score), шкала S.Y. Ng и соавт. и рассматривается как значимый фактор риска развития неблагоприятных исходов оперативного вмешательства [1, 28, 74,

145, 174, 202]. Пациенты с ХБП имеют более высокие показатели ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и патологических состояний, таких, как ишемическая болезнь сердца, периферический атеросклероз, аритмии, безболевая ишемия миокарда и клапанная патология [43].

Исследование группы M.G. Lagny и соавт. продемонстрировало, что через год после кардиохирургического вмешательства на сердце в группе умерших дооперационная величина СКФ была значимо ниже и в среднем составляла 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, в группе выживших пациентов — 79,5 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ [109]. ХБП является независимым прогностическим фактором развития внутрибольничной смертности и осложнений послеоперационного периода, при этом более тяжелые стадии ХБП напрямую связаны с ухудшением клинических исходов [4, 38, 84, 120]. Исходное снижение расчетной СКФ на каждые 10 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ у пациентов, которым планируется выполнение коронарного шунтирования (КШ), ассоциировано с увеличением летальности на 35–43%. Даже снижение СКФ, не выходящее за пределы референтных значений перед кардиохирургическим вмешательством, связано с повышением летальности, увеличением частоты инфекционных осложнений, потребностью в ЗПТ и большим числом цереброваскулярных катастроф [4]. Исходное увеличение сывороточного креатинина на каждые 88 мкмоль/л увеличивает риск развития послеоперационного ОПП в 4,8 раза [4, 150]. Указанная взаимосвязь наблюдается у кардиохирургических пациентов даже в случаях изолированной бессимптомной протеинурии, без предоперационного снижения расчетной СКФ [4, 87, 117].

1.2.3 Оксид азота и хроническая болезнь почек

ХБП характеризуется снижением синтеза эндогенного NO, что приводит к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний и дальнейшему усугублению почечного повреждения и почечной дисфункции.

Эндотелиальная дисфункция возникает уже на ранних стадиях ХБП и характеризуется снижением синтеза NO под действием различных причин и

факторов [30, 111, 187]. L-аргинин синтезируется в проксимальных канальцах почек и является субстратом для синтеза NO эндотелием. При потере большой функциональной массы почек нарушается синтез L-аргинина [188]. Помимо этого у пациентов с терминальными стадиями ХБП нарушается реабсорбция данной аминокислоты с помощью антипортера катионных аминокислот в проксимальных канальцах почек [35]. Пациенты с терминальной почечной недостаточностью теряют L-аргинин во время диализа, что приводит к снижению синтеза NO [17, 29]. У пациентов с ХБП определяется повышенная концентрация мочевины и других субстратов в плазме, которые ингибируют транспорт L-аргинина к эндотелиальным клеткам и снижают активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Формируемый таким образом кумулятивный дефицит субстрата приводит к снижению продукции NO [206].

Повышенная выработка эндогенных ингибиторов NO-синтазы (NOS), таких, как асимметричного диметиларгинина, также относится к факторам, ингибирующим NOS при ХБП [30, 57, 102]. Уровни асимметричного диметиларгинина в плазме при ХБП могут достигать 2 ммоль/л при терминальной почечной недостаточности, и эта концентрация достаточна для ингибирования синтеза NO эндотелиальными клетками *in vitro* [207]. В ряде исследований показано, что повышенный уровень асимметричного диметиларгинина при ХБП ассоциирован с сердечно-сосудистыми катастрофами [58]. У пациентов с ХБП даже на ранних стадиях наблюдается увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений, уровня воспаления и окислительного стресса, а также эндотелиальной дисфункции [58, 111, 187]. Окислительный стресс, развивающийся на ранних стадиях ХБП и усиливающийся по мере прогрессирования заболевания, может приводить к репрограммингу активности NOS и ее переключению на генерацию супероксидов-радикалов [147]. При прогрессирующем заболевании почек уменьшается доступ NO к тканям-мишеням, что усиливает абсолютный и относительный дефицит NO [160]. Имеются данные о снижении содержания и экспрессии NOS при ХБП, что, в свою очередь, приводит к фульминантному прогрессированию ХБП [17, 182].

Фармакологически индуцированное хроническое ингибирование NOS в исследованиях на животных вызывает системную и почечную клубочковую гипертензию, ишемию клубочков, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальное повреждение и протеинурию [17]. Экспериментальные исследования также подтверждают внутрпочечный дефицит NO при ХБП [17, 52]. Взятые вместе эти данные позволяют предположить, что дефицит NO может играть основную роль в прогрессировании ХБП [24].

1.3 НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ТАКТИКИ В КАРДИОХИРУРГИИ

Поиск способов для нефропротекции в кардиохирургии у пациентов высокого риска является важным направлением в современной кардиохирургии и кардиоанестезиологии. В метаанализе показана эффективность стратегии Goal-Directed Perfusion (GDP) для всех пациентов (умеренный уровень доказательств GRADE) и комплекса мер KDIGO (умеренный уровень доказательств GRADE) для пациентов высокого риска [159].

О связи между низкими значениями гематокрита во время ИК и частотой развития ОПП впервые сообщалось еще в 1994 г [166]. Исследователи предположили, что в основе возникновения ОПП может лежать недостаточная доставка кислорода (DO_2) вследствие гемодилюции и недостаточной объемной перфузии во время ИК [97, 181]. Многочисленные ретроспективные исследования подтвердили эту гипотезу [47, 165]. Таким образом была сформулирована концепция целенаправленной перфузии, которая заключается в поддержании индекса DO_2 при ИК выше критического значения, которое, как предполагается, находится в диапазоне от 260 до 272 мл/мин/м². Был проведен ряд РКИ для проверки нефропротективной эффективности целенаправленной DO_2 во время ИК. В исследовании M. Ranucci и соавт. в основной группе индекс DO_2 во время ИК поддерживался на уровне ≥ 280 мл/мин/м² путем регулировки скорости артериального насоса и оптимизации гематокрита. У пациентов контрольной

группы поддерживался перфузионный индекс на уровне 2,4 л/мин/м² без оптимизации уровня DO₂. Частоту развития ОПП оценивали с помощью критериев AKIN. Целенаправленная DO₂ при ИК значительно снизила частоту ОПП, особенно ОПП 1-й стадии [164]. В другом РКИ Н. Mukaida и соавт. показали, что поддержание индекса DO₂ >300 мл/мин/м² во время ИК ассоциировано со снижением частоты ОПП [138]. На основании этих и других исследований, а также относительной простоты реализации стратегии и небольшого количества побочных эффектов использование целенаправленной DO₂ при ИК для предотвращения ОПП представляется разумным (умеренный уровень доказательств GRADE) [159].

Сложная патофизиология кардиохирургически-ассоциированного ОПП делает маловероятным, что использование только одного фармакологического агента или одной немедикаментозной тактики способно оказывать достаточное нефропротективное действие для предотвращения развития ОПП. “Комплекс терапии KDIGO” включает в себя оптимизацию гемодинамического профиля и волемического статуса путем тщательного мониторинга (в том числе с использованием непрерывного мониторинга сердечного выброса), исключение или снижение использования нефротоксичных препаратов (таких, как рентгеноконтрастные препараты, аминогликозиды, апротинин и т.д.), контроль гликемии и предотвращение гипергликемии в течение первых 72 ч после операции, прекращение приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в течение 48 ч после операции, тщательный мониторинг уровня креатинина в сыворотке крови и темпа диуреза. У пациентов с высоким риском развития ОПП, выявленным по маркерам повреждения почек, стратегия KDIGO значительно снизила частоту возникновения ОПП после операции на сердце [129]. В многоцентровом РКИ с участием 278 пациентов применение стратегии KDIGO значительно снизило частоту ОПП средней и тяжелой степени. Однако частота ОПП легкой степени тяжести между группами не отличалась [214]. Для окончательных выводов необходимо проведение более масштабного РКИ, однако рекомендуется рассмотреть

возможность использования у пациентов с высоким риском “комплекса терапии KDIGO” для профилактики развития ОПП (умеренный уровень доказательности GRADE) [159].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, на сегодняшний день не существует медикаментозных препаратов с доказанной эффективностью для нефропротекции при операциях с ИК [91]. В большинстве исследований имеются ограничения по количеству включенных пациентов, значительная вариация применяемых доз препаратов, оценка по разным клиническим исходам и разные критерии для оценки наличия или отсутствия ОПП [151].

1.4 ОКСИД АЗОТА В КАРДИОХИРУРГИИ

1.4.1 Физиологические функции оксида азота

Эндогенный NO является важной молекулой сигнальной трансдукции и принимает участие в вазодилатации, иммунных реакциях, нейротрансмиссии, апоптозе, регулирует транскрипцию генов, трансляцию матричной рибонуклеиновой кислоты и посттрансляционные модификации белков [149]. Эти и другие физиологические функции NO реализуются при чрезвычайно низких концентрациях, начиная от пиконаномолярных [132]. Нарушение биодоступности NO приводит к реализации различных патофизиологических механизмов, а также развитию заболеваний и старению клеток [71].

NO синтезируется путем окисления L-аргинина до L-цитруллина практически во всех клетках организма человека с помощью 3х форм NOS: нейрональной NOS (nNOS), индуцибельной NOS (iNOS) и eNOS. nNOS экспрессируется в гладкомышечных клетках сосудов, синаптических отростках, саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, синаптических нейронах и ганглиях сердца. Экспрессия iNOS происходит в различных клетках, таких, как макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, лейкоциты и

нервные клетки. eNOS экспрессируется преимущественно в эндотелиальных клетках сосудистого эндотелия и эндокарда, а также в кардиомиоцитах, тромбоцитах и эритроцитах [21].

NO — высокоректогенный радикал, который имеет очень короткий период полураспада и в биологических системах способен преодолевать лишь небольшие расстояния. В процессе S- или N-нитрозилирования белков NO способен образовывать нитриты, нитраты и железо-нитрозильные комплексы. Эти соединения способны транспортироваться с кровью в отдаленные ткани, где служат резервуаром NO [122]. Передача сигналов NO работает по двум механизмам. Классический путь реализуется за счет активации гуанилатциклазы и приводит к образованию 3',5'-циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). цГМФ является молекулой-посредником и активирует цГМФ-зависимую серин/треониновую протеинкиназу, которая модулирует различные клеточные процессы, включая кардиозащиту (как от реактивной гипертрофии, так и от реперфузионного повреждения), воспалительные реакции, фагоцитарную защиту, вазодилатацию, нейротрансмиссию и кальциевый гомеостаз [127].

Неклассический механизм передачи сигналов NO достигается за счет S-нитрозилирования белков, окислительного нитрования, гидроксильирования и нитрозилирования металлов [56]. S-нитрозилирование регулирует транскрипцию и репарацию ДНК, модулирует рост, дифференцировку и апоптоз клетки [56, 179]. В реакциях нитрозилирования NO, связываясь с гемом, способен регулировать активность цитохрома C и оптимизировать окислительное фосфорилирование в митохондриях [139]. При ишемии-реперфузии NO, связываясь с гемом в гемоглобине, обеспечивает защиту тканей от активных форм кислорода [53].

Активация eNOS в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов приводит к вазодилатации. Комплексное действие локально выделившейся порции NO проявляется в поддержании кровотока на данном участке микроциркуляторного русла [143]. Сообщается, что нарушение сигнального пути eNOS приводит к

развитию гипертонии, атеросклерозу, инфаркту и сердечной недостаточности [136].

NO и простациклин, вырабатываемые эндотелием, предотвращают адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке, а NO, выделяемый тромбоцитами, ингибируют их активацию и агрегацию. Таким образом, NO является важным регулятором гемостаза [162].

NO в зависимости от концентрации обладает как провоспалительной, так и противовоспалительной активностью. Цитокины и эндотоксины индуцируют экспрессию iNOS в макрофагах, нейтрофилах и гранулоцитах. Активированная iNOS способствует высвобождению большого количества NO, что снижает выраженность воспаления, задерживает гибель эндотелиальных клеток, ингибирует адгезию и миграцию нейтрофилов и моноцитов [103]. Повышенные уровни eNOS уменьшают окислительный стресс, воспаление и повреждение почек после ишемии-реперфузии [39].

NO принимает участие в защите организма от окислительного стресса, связанного с ишемически-реперфузионным повреждением, дилатационной кардиомиопатией, сердечной недостаточностью и др. Являясь молекулой свободного радикала, NO реагирует с супероксидом с образованием активных форм азота [184].

NO модулирует ангиогенез за счет увеличения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста фибробластов [42].

NO в зависимости от концентрации способен индуцировать или ингибировать процесс апоптоза. В различных типах клеток (например, лейкоцитах, гепатоцитах, трофобластах и эндотелиальных клетках) NO уменьшает выраженность апоптоза, снижая активность каспаз, регулирует образование сигнального комплекса, индуцирующего смерть [89].

Нейротрансмиссия играет фундаментальную роль в передаче информации между нейронами и клетками-мишенями, регулируя многочисленные процессы в организме. NO потенцирует как возбуждающие, так и тормозящие действия в

центральной нервной системе, контролирует вегетативные и двигательные реакции в организме [176].

Эндогенное высвобождение NO имеет решающее значение для защиты от инфекции, поскольку он обладает антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными свойствами [116, 119, 169].

Во всех отделах почек присутствуют все три изоформы NOS. NO активно задействован в физиологических функциях почек: он регулирует гемодинамику почек, поддерживает гломерулярную фильтрацию, подавляет транспортировку ионов натрия Na^+ и увеличивает его выведение [37].

1.4.2 Использование оксида азота в кардиохирургии

Экзогенный NO — препарат, обладающий вазодилатирующим действием и при ингаляционном введении селективно снижает давление в малом круге кровообращения, не оказывая влияния на системное артериальное давление. Возможная реализация внелегочных эффектов NO связана с накоплением его метаболитов в отдаленных органах [178].

NO широко используется в детской кардиохирургической практике. Он улучшает артериальную оксигенацию, системную гемодинамику и снижает потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации при легочной гипертензии (ЛГ) новорожденных [110]. Американская кардиологическая ассоциация и Американское торакальное общество рекомендуют применение ингаляционного NO у детей с персистирующей неонатальной ЛГ или гипоксемической дыхательной недостаточностью для снижения необходимости в экстракорпоральной мембранной оксигенации. Терапия NO может использоваться у младенцев с врожденной диафрагмальной грыжей и тяжелой ЛГ, однако должна применяться с осторожностью у пациентов с дисфункцией левого желудочка [16].

При коррекции врожденных пороков сердца донация NO снижала сроки пребывания в ОРИТ [104]. Помимо этого NO оказывает кардиопротективное действие у новорожденных. При радикальной коррекции тетрады Фалло в группе

с доставкой NO отмечались более низкие уровни тропонина I через 12 ч, а также тропонина I и мозгового натрийуретического пептида через 24 и 48 ч после операции. Кроме того, авторы выявили тенденцию к менее выраженному положительному гидробалансу при меньшем использовании диуретиков, а также более высокий уровень гематокрита через 48 ч после вмешательства в группе с доставкой NO [4, 96]. В РКИ, включившим в себя 198 детей с врожденными пороками сердца, которым были выполнены корректирующие операции в условиях ИК, доставка NO в концентрации 20 ppm в оксигенатор аппарата ИК приводила к снижению частоты развития синдрома малого сердечного выброса по сравнению с пациентами контрольной группы [90].

Во взрослой популяции пациентов ингаляционная терапия NO чаще всего используется для лечения ЛГ и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [40, 213]. Однако в ряде РКИ, несмотря на улучшение оксигенации, применение NO не приводило к снижению смертности и вызывало увеличение частоты ОПП [64]. У пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, были получены аналогичные данные [18].

Преходящие изменения тонуса легочных сосудов, возникающие во время кардиохирургических операций, могут способствовать дисфункции правого желудочка или гипоксемии. NO используется для лечения ЛГ, правожелудочковой недостаточности и гипоксемии во взрослой кардиохирургии [55]. Применение NO приводит к уменьшению сопротивления легочных сосудов, оптимизации давления в легочной артерии, снижению постнагрузки правого желудочка, улучшению функции правого желудочка и увеличению сердечного выброса, что предотвращает застой в почечных венах, тем самым улучшая функцию почек [45, 113, 203]. В ряде клинических исследований показаны кардиопротективные эффекты NO при периоперационной доставке во время кардиохирургических операций с ИК [2, 5, 6]. Ингаляционное применение NO увеличивает вероятность успешного отлучения от ИК, уменьшает потребность в инотропных препаратах или вазопрессорной поддержке, уменьшает продолжительность послеоперационной ИВЛ и сокращает продолжительность

пребывания в ОРИТ после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК [54].

В исследовании на мышах NO играл решающую роль для реализации протективного прекондиционирующего действия при ишемически-реперфузионном повреждении почек [93]. Защитный эффект ишемического прекондиционирования тесно связан с выработкой NO клетками почек после увеличения экспрессии eNOS, iNOS [209, 210]. Защитное действие NO в почках реализуется благодаря его антиоксидантным, антиапоптотическим и противовоспалительным свойствам [20].

Проведен ряд экспериментальных исследований, которые показали нефропротективную роль NO. Подача NO в контуры аппаратов ИВЛ и ИК в эксперименте на баранах снижала выраженность митохондриальной дисфункции и митохондриального повреждения почечной ткани [8, 9]. В другом эксперименте различные модели контраст-индуцированной нефропатии сопровождались значительным снижением пула NO [19]. Ведение доноров NO (L-аргинина) при моделировании почечного повреждения приводило к снижению выраженности повреждения почек [22].

В настоящий момент существуют 2 РКИ, в которых оценен нефропротективный эффект NO. 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 [95]. Периоперационная подача NO в контуры аппарата ИК и аппарата ИВЛ во время операции и 24 ч после нее в исследовании на 244 пациентах, перенесших плановую операцию по протезированию клапанов сердца, приводила к снижению частоты инцидентов 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 [114].

В выполненных на сегодняшний день работах не изучался оптимальный режим дозирования NO.

1.4.3 Безопасность периоперационной терапии оксидом азота

Несмотря на то, что в исследованиях доставка NO зарекомендовала себя как безопасная и легко контролируемая методика, его доставка должна осуществляться с необходимым мониторингом безопасности [86, 95, 114].

Являясь крайне реактогенной молекулой, NO при взаимодействии с кислородом при комнатной температуре окисляется до NO₂, который в дыхательных путях и тканях легких реагирует с водой с образованием азотной кислоты, которая в свою очередь вызывает химический ожог и повреждение тканей легких [161]. Согласно используемым сегодня протоколам, во время проведения NO-терапии необходимо поддерживать концентрацию вдыхаемого NO₂ на уровне ниже 2 ppm [114].

Помимо того, NO, реагируя с оксигемоглобином, образует MetHb, который не способен связывать кислород и в определенных концентрациях может приводить к гемической гипоксии. Также образование MetHb смещает кривую диссоциации оксигемоглобина влево, что приводит к снижению отдачи кислорода тканям [15]. При уровне метгемоглобина менее 10% симптомы гипоксии обычно отсутствуют. Однако при более высоких показателях могут проявляться клинические симптомы гипоксии, такие, как цианоз, тахикардия, судороги, вплоть до летального исхода [126].

Проведение ИК ассоциировано с образованием большого количества активных форм кислорода, в том числе супероксидного аниона, который при взаимодействии с NO образует пероксинитрит [77]. Кроме того, у пациентов с ХБП на фоне хронического воспаления в почках выделяется большое количество эндогенных свободных радикалов, которые приводят к выработке пероксинитрита и участвуют в генезе заболеваний почек [13]. Пероксинитрит взаимодействует с липидами, ДНК и белками посредством прямых окислительных реакций или посредством косвенных, опосредованных радикалами механизмов. Эти реакции запускают клеточные механизмы, варьирующиеся от тонких модуляций клеточной сигнализации до подавляющего

окислительного повреждения, обрекающего клетки на некроз или апоптоз [156]. Нитротирозин является стабильным конечным продуктом окисления пероксинитрита, оценка его концентрации в плазме может быть полезна в качестве маркера NO-зависимого повреждения *in vivo* [185].

NO в физиологических условиях ингибирует активацию, секрецию, агрегацию и адгезию тромбоцитов. Доставка NO потенциально может увеличивать объем кровопотери при кардиохирургических операциях с ИК [88, 130, 168].

Резюме

Приведенные данные указывают на то, что ХБП является одним из наиболее значимых факторов риска развития ОПП в кардиохирургии. Использование стратегии целенаправленной DO_2 во время ИК и комплекса мер KDIGO в ряде исследований позволило снизить частоту ОПП в общей кардиохирургической популяции. Однако на сегодняшний день отсутствует достаточное количество исследований эффективности данных тактик у пациентов с ХБП, что мешает широкому внедрению в клиническую практику данных мер у пациентов высокого риска развития ОПП. Периоперационная донация NO является перспективным патофизиологически обоснованным методом нефропротекции при проведении кардиохирургических операций в условиях ИК у пациентов с ХБП. Терапия NO является легко контролируемой и безопасной методикой, хорошо зарекомендовавшей себя в качестве органопротективного агента при кардиохирургических операциях. В нашей работе в дополнение к стратегии целенаправленной DO_2 во время ИК и комплексу мер KDIGO мы использовали периоперационную донацию NO для оптимизации результатов лечения и снижения рисков развития осложнений у пациентов с ХБП при кардиохирургических операциях в условиях ИК.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено пилотное одноцентровое простое слепое проспективное рандомизированное контролируемое исследование применения донации NO для нефропротекции при кардиохирургических операциях в условиях ИК у пациентов с ХБП.

Диссертационная 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).

Исследование зарегистрировано в международной базе <https://clinicaltrials.gov>, номер исследования ID: NCT05757557.

2.1 МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 96 пациентах с ХБП, которым выполнялись кардиохирургические операции с ИК.

Наличие ХБП и ее стадия перед кардиохирургическими операциями оценивались с помощью клинических практических рекомендаций KDIGO 2012 г по диагностике и лечению ХБП [98]. У пациентов перед предполагаемой кардиохирургической операцией с ИК по данным предоперационных анализов и из медицинской документации оценивали уровень креатинина и рассчитывали СКФ за последние 3 месяца по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [115].

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии № 237 от 20 декабря 2022 г.

Критерии включения в исследование:

- плановая операция с ИК у пациентов с ХБП (С3а-С4)

- добровольное информированное согласие пациента в письменной форме

Критерии невключения в исследование:

- критическое состояние до оперативного вмешательства
- введение потенциально нефротоксичных препаратов в течение 24 ч до операции (рентгеноконтрастные препараты, антимикробная терапия аминогликозидами и/или амфотерицином)
- ЛГ более II ст.
- текущее ОПП
- кардиохирургические операции в условиях гипотермического циркуляторного ареста
- пациенты с фракцией выброса левого желудочка <30%

Критерии исключения из исследования:

- периоперационные массивные кровотечения и гемотрансфузии
- шок, продленное ИК и потребность в ЭКМО в периоперационном периоде

После подписания информированного согласия непосредственно перед запланированным кардиохирургическим вмешательством пациенты были рандомизированы в контрольную или основную группы. Пациенты были рандомизированы с помощью компьютерной программы на 2 равные группы по 48 человек в каждой. В основной группе проводили доставку NO в контуры НДА, ИК и аппаратов ИВЛ в концентрации 80 ppm во время операции и в течение 6 ч после нее. В контрольной группе на всех этапах исследования пациенты получали стандартную кислородно-воздушную смесь, не содержащую NO (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Блок – схема процесса исследования

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			0,313
С3а, n (%)	38 (79,2)	39 (81,3)	
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			1
I, n (%)	4 (8,3)	4 (8,3)	
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
Модалность 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, Ме [Q1; Q3]	93,5 [83,25; 109,5]	95,5 [80,75; 109,5]	0,676
Время пережатия аорты, мин, Ме [Q1; Q3]	56 [42,75; 72]	55 [45,5; 75]	0,792
Длительность оперативного вмешательства, мин, Ме [Q1; Q3]	300 [270; 340]	310 [283,75; 345]	0,224

КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение.

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

2.2 МЕТОДИКА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Всем пациентам вне зависимости от результатов распределения выполнялся комплекс мер KDIGO и целенаправленная DO₂ во время ИК [159].

Всем кандидатам на оперативное лечение выполняли комплекс диагностических процедур, которые включали в себя клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Подготовку пациентов к

оперативному вмешательству выполняли согласно принятому в клинике протоколу.

Всем пациентам для проведения инфузионной терапии и контроля центрального венозного давления катетеризировали одну из центральных вен. С целью измерения инвазивного артериального давления, контроля газового и электролитного состава крови катетеризировали лучевую артерию. Мы выполняли анестезиологический мониторинг с помощью монитора Infinity Delta XL (Dräger, Германия), который включал электрокардиографию, измерение инвазивного артериального давления и центрального венозного давления, пульсоксиметрию и термометрию в ротоглотке. Для оценки темпа диуреза и забора мочи на анализы катетеризировали мочевого пузыря.

Непосредственно перед индукцией анестезии пациентам проводили премедикацию, состоявшую из опиоидного анальгетика, антигистаминного препарата и м-холинблокатора. Индукцию анестезии выполняли путем дробного введения пропофола (1,5 мг/кг). Нервно-мышечную блокаду осуществляли введением рокурония бромидом (1 мг/кг). Далее выполняли интубацию трахеи. Низкопоточную ингаляционную анестезию и ИВЛ проводили с использованием НДА Dräger Primus в режиме Controlled Mandatory Ventilation с управлением по объему 8 мл/кг.

Для поддержания анестезии до начала ИК и после его завершения использовали севофлюран (МАК 1,0) и фентанил (3–5 мкг/кг/ч). Во время ИК анестезию поддерживали непрерывной инфузией пропофола (4 мг/кг/ч) и фентанила (3–5 мкг/кг/ч). Нервно-мышечную блокаду на протяжении всей операции поддерживали дробным введением пипекурония бромидом (20 мкг/кг/ч).

Для обеспечения гипокоагуляции перед началом установки канюль для ИК вводили гепарин в дозе 3 мг/кг с поддержанием уровня времени активированного свертывания >480 с. ИК проводили на аппаратах фирмы Stockert (Stockert Ins., Германия) с одноразовыми мембранными оксигенаторами. Заполнение аппарата ИК производили 500 мл 4% раствора модифицированного желатина, 500 мл плазмафузола, 200 мл 10% раствора маннитола и 200 мл 4% раствора натрия

гидрокарбоната. ИК проводили в условиях нормотермии в непульсующим режиме с перфузионным индексом 2,5–2,8 л/мин/м². Среднее артериальное давление во время ИК поддерживали на уровне >65 мм рт.ст. Для оптимизации гематокрита, поддержания уровня гемоглобина и обеспечения $DO_2 \geq 280$ мл/мин/м² по потребности в перфузат добавляли эритроцитарную взвесь. Анализ газов и электролитного состава артериальной крови производили по методике альфа-стат без температурной коррекции каждые 30 мин.

Защиту миокарда во время пережатия аорты осуществляли с помощью антеградной фармакохолодовой кардиopleгии раствором «Кустадиол» в дозе 30 мл/кг согласно инструкции по применению.

После окончания ИК гепарин нейтрализовали введением протамина сульфата в соотношении 1:1 для достижения времени активированного свертывания <120 с.

В периоперационном периоде в качестве вазопрессорной и инотропной терапии применяли норэпинефрин и допамин.

После завершения оперативного вмешательства пациентов переводили в ОРИТ, где продолжали ИВЛ на аппаратах Maquet Servo-s (Maquet, Германия). Седацию пациентов осуществляли путем инфузии пропофола вплоть до экстубации трахеи. В ОРИТ пациенты находились до момента стабилизации состояния и достижения удовлетворительных витальных функций, после чего пациенты переводились в профильные отделения.

2.3 МЕТОДИКА ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА

Группа исследований показала, что пролонгированная вазокострикция, активация воспалительного ответа, повышенные концентрации свободного гемоглобина, ассоциированные с дефицитом NO, могут сохраняться до 4-6 ч после операции с ИК. Повышенная экспрессия маркеров повреждения почек, сниженные от исходных значений показатели тканевой оксиметрии могут

сохраняться до 6 ч послеоперационного периода [193]. Доставка NO за счет нитрозилирования белков способна оказывать органопротективные эффекты, создавая пул NO в органах, подверженных повреждающим воздействиям кардиохирургических операций с ИК [141].

В РКИ Н.О. Каменщиков с соавт. было продемонстрировано, что при подаче NO в дозе 40 ppm во время проведения ИК для снижения частоты ОПП, концентрация метаболитов NO в раннем послеоперационном периоде снижалась, что не позволяет в полной мере реализовать весь органопротективный потенциал NO [95]. У пациентов с базально сниженным уровнем NO, обусловленным наличием ХБП, доза и время экспозиции может быть недостаточной.

В РКИ С. Lei и соавт. была продемонстрирована безопасность и нефропротективная эффективность периоперационной доставки NO в дозе 80 ppm интраоперационно и через 24 ч после операции [114].

Таким образом, для данного исследования мы выбрали дозу 80 ppm как оптимальную для реализации нефропротективных свойств при операциях с ИК у пациентов с ХБП. Начало подачи NO сразу после интубации трахеи позволит создать необходимую концентрацию NO в органах мишенях, а продолжение терапии до 6 ч после операции позволит возместить создающийся дефицит NO и предотвратить повреждение почек.

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

Для доставки NO в НДА и аппарат ИВЛ на линию вдоха встраивали 2 переходника с разъемом Льюер: через проксимальный производили подачу NO, через дистальный осуществляли мониторинг концентрации NO и NO₂. После проксимального переходника для удаления NO₂ встраивали емкость с абсорбентом. Донацию NO в контур НДА и аппарата ИВЛ, а также мониторинг уровней NO и NO₂ на линии вдоха выполняли с помощью аппарата «ТИАНОКС» (ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ», Саров, РФ). Схема модифицированных контуров НДА и аппарата ИВЛ представлена на рисунке 2.

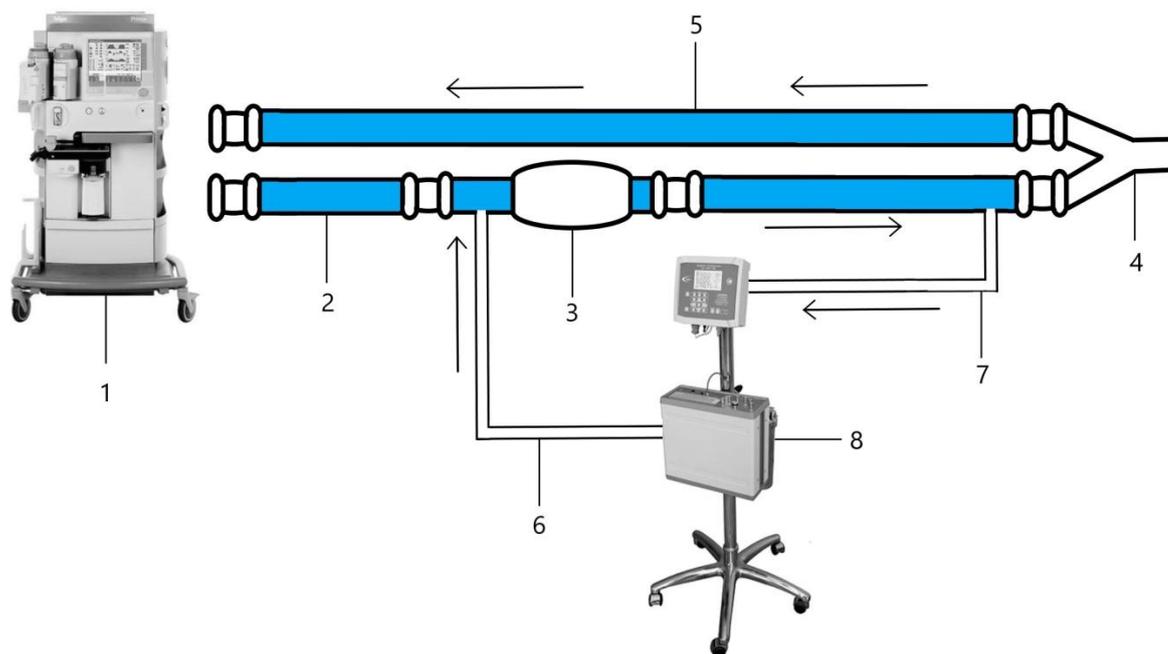


Рисунок 2 – Схема модифицированного контура ИВЛ и НДА

1 — наркозно-дыхательный аппарат; 2 — линия вдоха; 3 — емкость с абсорбентом; 4 — «У» образный тройник; 5 — линия выдоха; 6 — линия подачи оксида азота; 7 — линия забора газа на анализ; 8 — «Тианокс».

Для доставки NO в аппарат ИК на линию подачи газовойоздушной смеси встраивали 2 переходника $\frac{1}{4}$ с разъемом Льюер, через проксимальный производили подачу NO, через дистальный осуществляли мониторинг уровня NO и NO₂. Во время ИК донацию NO в модифицированный контур аппарата ИК, а также мониторинг уровня NO и NO₂ на линии подачи газа осуществляли с помощью аппарата «ТИАНОКС-КС» (ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ», Саров, РФ). Схема модифицированного контура ИК представлена на рисунке 3.

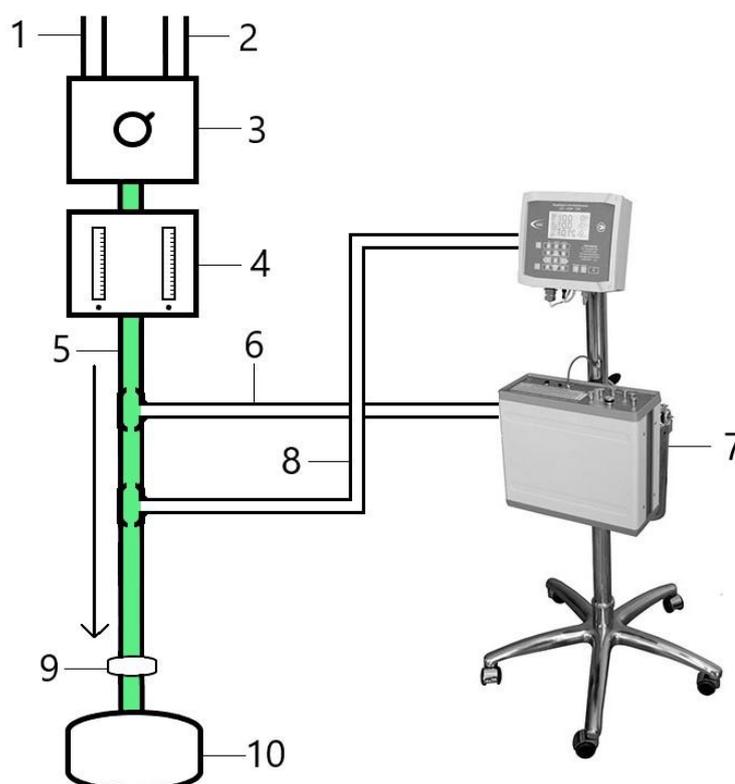


Рисунок 3 – Схема модифицированного контура ИК

1 — подача кислорода; 2 — подача воздуха; 3 — газовый смеситель; 4 — ротаметр; 5 — линия подачи газовой смеси; 6 — линия подачи оксида азота; 7 — «ТИАНОКС-КС»; 8 — линия забора газа на анализ; 9 — фильтр; 10 — оксигенатор.

В основной группе доставку NO начинали сразу после интубации трахеи и продолжали до начала ИК в модифицированный контур НДА. Во время ИК донацию NO осуществляли в модифицированный контур экстракорпоральной циркуляции. После окончания ИК подачу NO вновь возобновляли в модифицированный контур НДА до конца операции. После поступления пациента в ОРИТ 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. В обеих группах аппарат плазмохимического синтеза, доставки и мониторинга NO был подключен врачом-

исследователем к НДА, аппаратам ИК и ИВЛ, однако его включение с генерацией заданной концентрации NO проводилось только в основной группе.

2.4 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичная конечная точка:

- Частота ОПП

Вторичные конечные точки:

- Тяжесть ОПП (ст.).
- Продолжительность ОПП (сут.).
- СКФ (мл/мин/1,73м²).
- Концентрация биомаркеров почечного повреждения: КИМ-1 (мкг/г креатинина), IL-18 (пг/мл), NGAL (нг/мг) в моче, цистатина С в сыворотке крови (мг/л).
- Клинические исходы и послеоперационные осложнения: количество эпизодов ЗПТ, частота острого инфаркта миокарда (ОИМ), частота больших неблагоприятных почечных событий МАКЕ, частота больших неблагоприятных кардиальных событий МАСЕ, 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 ОРИТ, продолжительность пребывания в ОРИТ и стационаре (сут), летальность.
- Маркеры безопасности методики доставки NO: концентрация 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).

2.4.1 Исследование частоты, степени тяжести и продолжительности острого повреждения почек

Частоту, степень тяжести и продолжительность ОПП оценивали по критериям KDIGO 2012г [100].

ОПП 1-й стадии диагностируется, когда уровень креатинина в сыворотке крови повышается в 1,5–1,9 раза в течение семи дней после вмешательства по сравнению с исходными значениями, или когда он повышается на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкм/л) в течение 48 ч после вмешательства, а также если диурез $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6–12 ч в первые после операции.

ОПП 2-й стадии диагностируется, когда уровень креатинина в сыворотке крови увеличивается в 2,0–2,9 раза в течение семи дней после вмешательства по сравнению с исходными дооперационными значениями, а также если диурез составляет $< 0,5$ мл/кг/ч в течение более 12 ч после операции.

ОПП 3-й стадии диагностируется, когда уровень креатинина в сыворотке повышается в 3 раза в течение семи дней после вмешательства по сравнению с исходными дооперационными значениями, или когда он повышается до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкм/л) в течение 48 ч после вмешательства, или если возникла необходимость в заместительной почечной терапии, а также в том случае, если выделение мочи было $< 0,3$ мл/кг/ч в течение 24 ч после операции.

Для этого после операции на протяжении первых 7 дней осуществляли забор и анализ крови на сывороточный креатинин с помощью биохимического анализатора Konelab 20 (Thermo Fisher Scientific, США).

2.4.2 Исследования биомаркеров почечного повреждения

Концентрации биомаркеров почечного повреждения были исследованы у 40 пациентов в каждой группе. Взятие мочи для анализа на KIM-1, IL-18, NGAL, осуществляли непосредственно из мочевого катетера в вакутейнеры Vakuette TUBE (Австрия) без наполнителя с коническим дном для сбора мочи исходно и через 6 ч после операции. Набранный биоматериал центрифугировали в течение 6 мин при 2000 об/мин. Далее с помощью микропипетки осуществляли забор надосадочного материала в эпиндорфы в количестве 500 мкл. Образцы замораживали при температуре -25 °С. По мере накопления необходимого количества биоматериалов осуществляли анализ.

KIM-1 определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием набора реагентов Human Urinary TIM-1/KIM-1/HAVCR (R&D, USA). Для этого моноклональные антитела, специфичные к KIM-1, наносили в лунки планшета. Размороженный биоматериал добавляли в лунки. KIM-1, присутствующий в материале, связывался иммобилизованными антителами. После промывки в лунки добавляли антитела против субстрата, меченные пероксидазой. Добавляли субстрат для определения активности пероксидазы хрена, меняющий окраску пропорционально количеству KIM-1, связанного на начальном этапе. Чтобы прекратить ферментативную реакцию, добавляли стоп-реагент. Поглощение света измеряли с помощью спектрофотометра при длине волны 450 нм. Количество KIM-1 в каждом образце нормализовалось по уровню креатинина.

IL-18 определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием набора реагентов Human IL-18 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH). Этот набор был основан на технологии сэндвич-анализа с использованием иммуносорбента, связанного с ферментами. Для этого моноклональные антитела, специфичные к IL-18, наносили в лунки планшета. Размороженный биоматериал добавляли в лунки. IL-18, присутствующий в материале связывался иммобилизованными антителами. После промывки в лунки

добавляли антитела против субстрата, затем добавляли HRP-стрептавидин и проводили третью промывку. Затем добавляли субстрат для определения активности пероксидазы хрена, меняющий окраску пропорционально количеству IL-18, связанного на начальном этапе. Чтобы прекратить ферментативную реакцию, добавляли стоп-реагент. Поглощение света измеряли с помощью спектрофотометра при длине волны 450 нм.

NGAL определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием набора реагентов Human IL-18 Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH). Этот набор основан на технологии сэндвич-анализа с использованием иммуносорбента, связанного с ферментами. Для этого моноклональные антитела, специфичные к NGAL, наносили в лунки планшета. Размороженный биоматериал добавляли в лунки. NGAL, присутствующий в материале связывался иммобилизованными антителами. После промывки в лунки добавляли первичный антитела против субстрата, затем вносили вторичные антитела меченные пероксидазой. Добавляли субстрат для определения активности пероксидазы хрена, меняющий окраску пропорционально количеству NGAL, связанного на начальном этапе. Чтобы прекратить ферментативную реакцию добавляли стоп-реагент. Поглощение света измерялась с помощью спектрофотометра при длине волны 450 нм.

Взятие крови для анализа на цистатин С осуществляли из центрального венозного катетера в вакутейнеры Vakuette TUBE (Австрия) с активатором свертывания исходно и через 6 ч после операции. Набранный биоматериал центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин. Далее с помощью микропипетки осуществляли забор сыворотки крови в эпиндорфы в количестве 500 мкл. Образцы замораживали при температуре -25 °С. По мере накопления необходимого количества биоматериалов осуществляли анализ.

Цистатин С определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Конелаб 20 (Thermo, Финляндия) иммунотурбидиметрическим методом с использованием набора «Цистатин С» (DiaSys, Германия). В набор входили латексные шарики с конъюгированными на их поверхности поликлональными

антителами против цистатина С. При добавлении в образец латексных шариков с антителами происходила агглютинация и образовывался мутный раствор. Измерялась величина прямого светорассеяния раствора и по калибровочной кривой определялась концентрация цистатина С в зависимости от значения прямого светорассеяния.

2.4.3 Клинические исследования

Достижение комбинированной конечной точки Major Adverse Kidney Event (МАКЕ), включающую в себя смерть, новые случаи ЗПТ и снижение СКФ на 25% оценивали в течение периода госпитализации [125].

Достижение комбинированной конечной точки Major Adverse Cardiovascular Events (МАСЕ), включающую в себя ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения и смерть оценивали в течение периода госпитализации [33].

Тяжесть полиорганной недостаточности оценивали по шкале Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) на первые сут после операции [195].

Диагностику делирия осуществляли с помощью шкалы Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) [51].

Дыхательная недостаточность была диагностирована при снижении P/F индекса менее 300 с потребностью в высокопоточной оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких.

Для оценки влияния периоперационной доставки NO на клинические исходы в послеоперационном периоде нами были проанализированы следующие параметры: эпизоды ЗПТ, частота ОИМ, пневмоний, острого нарушения мозгового кровообращения, сепсиса, длительность ИВЛ (ч), частота возврата пациентов в ОРИТ, продолжительность пребывания в ОРИТ и стационаре (сут) и госпитальная летальность.

2.4.4 Оценка безопасности периоперационной доставки оксида азота

Мы оценивали концентрацию MetHb в основной группе непрерывно методом неинвазивной ко-оксиметрии с помощью мониторинговой системы Masimo rainbow SET (Masimo, США). Уровень MetHb ниже 5% от общей концентрации гемоглобина мы считали безопасным, в случае превышения данного значения доставка NO прекращалась.

Концентрация NO₂ во вдыхаемой газовой смеси контролировалась непрерывно на протяжении всех этапах донации NO. При превышении уровня NO₂ в газовой смеси более 2 ppm донация NO прекращалась.

Для оценки влияния донации NO на систему гемостаза нами были проанализированы: частота гемотрансфузий в ОРИТ, объем кровопотери по дренажам (мл) и количество тромбоцитов (*10⁹/л) через 24 ч после операции.

Подсчет количества тромбоцитов через 24 ч после операции осуществляли с помощью автоматического гематологического анализатора XS-1000i (Sysmex Corporation, Япония) методом кондуктометрии с гидродинамическим фокусированием.

Для оценки уровня нитротирозильного стресса определяли концентрацию нитротирозина (нмоль/мг) исходно, через 6 и 24 ч после операции у 40 пациентов в каждой группе. Забор крови для анализов на нитротирозин осуществляли из центрального венозного катетера в вакутейнеры Vakuette TUBE (Австрия) с активатором свертывания. После центрифугирования в течение 15 мин при 3000 g сыворотку немедленно замораживали до -25 °C и по мере накопления необходимого количества проб определяли нитротирозин твердофазным иммуноферментным методом с использованием набора реагентов Nitrotyrosine (HycultBiotech).

Образцы и стандарты инкубировали в лунках для микротитрования, покрытых антителами, распознающими нитротирозин. Во время этой инкубации антитела, сорбированные в лунках микропланшета, захватывали нитротирозин. Биотинилированный трейсер связывался с захваченным нитротирозином. Затем в

ячейки вносили субстрат тетраметилбензидин. Окраска развивалась пропорционально количеству нитротирозина, присутствовавшему в образце. Ферментативная реакция прекращалась добавлением щавелевой кислоты. Поглощение измеряли при 450 нм с помощью спектрофотометра. Стандартная кривая получалась путем построения графика зависимости поглощения (линейного) от соответствующих концентраций стандартов нитротирозина.

2.5 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

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. Частота ОПП у пациентов с ХБП при операциях на сердце в условиях ИК составляет 66% [41]. Недавнее одноцентровое РКИ показало, что применение в качестве стратегии периоперационной защиты почек рекомендаций клинического руководства KDIGO снижает частоту возникновения ОПП у пациентов, перенесших операцию на сердце на 16,6% [100]. Таким образом, периоперационная стратегия KDIGO, которая использовалась в нашем исследовании, как ожидается, снизит частоту ОПП в среднем на 16%. Таким образом, ожидаемая частота ОПП в контрольной группе составила 50%.

В отношении непосредственно нефропротективного эффекта периоперационного NO у кардиохирургических пациентов, существуют лишь единичные публикации. Так, исследование группы Lei C. et al., выполненное у молодых пациентов при вмешательствах на клапанах сердца, продемонстрировало снижение относительного риска развития ОПП на 22% при периоперационном применении NO [25]. В недавнем метаанализе 5 клинических испытаний периоперационного применения NO при кардиохирургических операциях с ИК было продемонстрировано снижение риска ОПП на 24% [86].

Следует отметить, что данное снижение риска ОПП было получено в общей группе кардиохирургических пациентов, в то время как в данное исследование планируется включать только пациентов с высоким риском ОПП, обусловленным наличием ХБП, что предполагает более выраженное его снижение под влиянием NO. Таким образом, в нашем исследовании консервативная оценка ожидаемого снижения частоты ОПП в основной группе в среднем 25%, соответственно, ожидаемая абсолютная частота ОПП в основной группе составила 25%.

Размер выборки был рассчитан с использованием программного обеспечения STATISTICA 10 StatSoft. Инк. 1984 – 2011 (США). Для обеспечения 80% статистической мощности заключения о превосходстве (superiority) доставки NO при 1-х стороннем уровне статистической значимости $\alpha = 0,05$ в каждой группе должно быть рандомизировано не менее 48 человек.

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

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 (ОР). 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.

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

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 транзиторных характер, у 3 пациентов персистирующий (17,6%).

Резюме

Таким образом, ОПП является частым осложнением кардиохирургических операций с ИК у пациентов с ХБП, несмотря на выполнение комплекса мер KDIGO и целенаправленной DO_2 во время ИК.

Пациенты с исходной почечной дисфункцией являются группой риска по возникновению ОПП. Так, частота ОПП у пациентов с ХБП может быть в 2 раза выше по сравнению с пациентами с интактной функцией почек [123]. Результаты нашего исследования демонстрируют, что частота ОПП при плановых кардиохирургических операциях у пациентов с исходным нарушением функции почек остается высокой, достигая в послеоперационном периоде 35,4%, что является важной социо-экономической проблемой, поскольку ОПП ассоциировано с увеличением длительности госпитализации, краткосрочной и долгосрочной летальностью, а также с прогрессированием ХБП [123].

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 [46].

Разработка нефропротективных технологий является актуальной у кардиохирургических пациентов с ХБП.

3.2 НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА

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 4.

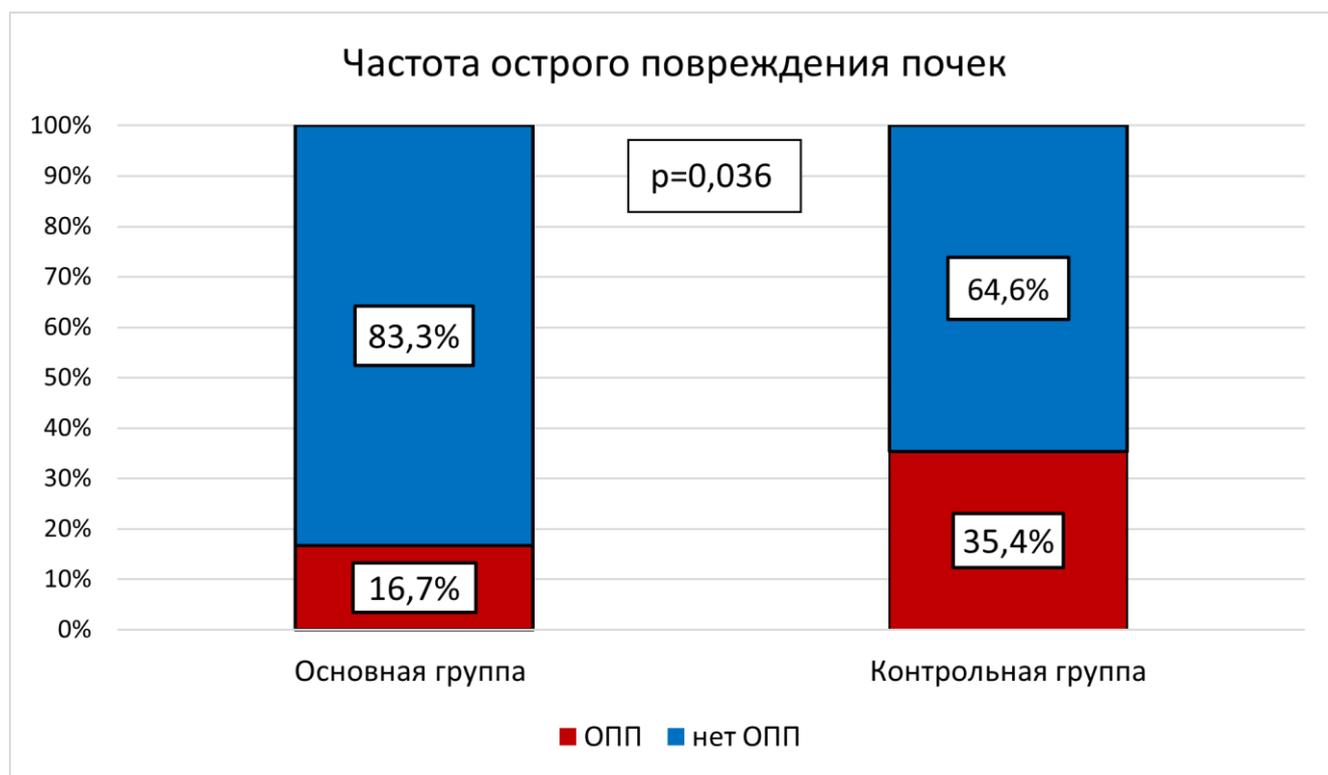


Рисунок 4 – Сравнение частоты острого повреждения почек в основной и контрольной группах

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 (%)			
1	6 (75)	15 (88,2)	0,181
2	0 (0)	2 (11,8)	
3	2 (25)	0 (0)	
Длительность ОПП, сут, Ме [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 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.

Резюме

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 РКИ, проведённых в популяции пациентов с умеренным риском развития ОПП. С. Lei с соавт. провели исследование для оценки влияния доставки NO на частоту послеоперационного ОПП у пациентов после протезирования нескольких клапанов в условиях продленного ИК. В исследование было включено 244 пациента. В основной группе подача NO в дозе 80 ppm проводилась в контур аппарата ИК и затем в течение 24 ч после операции в контур аппарата ИВЛ. В контрольной группе выполнялась подача азота в дозе 80 ppm. Доставка NO ассоциировалась со снижением частоты послеоперационного ОПП с 64% до 50% ($p=0,014$) и уменьшением перехода в 3 стадию ХБП. Кроме того, пациенты NO группы имели меньший индекс MAKE через 30, 90 дней и 1 год по сравнению с контрольной группой [114].

Н.О. Каменщиков с соавт. выполнили РКИ, которое включило 96 пациентов с умеренным риском развития ОПП. Пациенты были рандомизированы на 2 равные группы по 48 пациентов в каждой. В основной группе доставка NO выполнялась в контур аппарата ИК в дозе 40 ppm. В контрольной группе выполнялась подача кислородно-воздушной смеси, не содержащей NO. Доставка NO ассоциировалась со снижением частоты ОПП с 41,6% до 20,8% ($p=0,023$), более высоким темпом диуреза во время ИК и снижением концентрации биомаркера повреждения почек NGAL [95].

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 ОРИТ [86].

В другом метаанализе было показано, что доставка NO может сократить продолжительность ИВЛ, однако значительного влияния на снижение летальности, продолжительности госпитализации и пребывания в ОРИТ также выявлено не было [211].

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.

3.3 ВЛИЯНИЕ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА НА ДИНАМИКУ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Концентрации биомаркеров почечного повреждения KIM-1, NGAL, IL-18, цистатина С были изучены у 40 пациентов в каждой группе. Исходные концентрации KIM-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 KIM-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. Не было выявлено межгрупповой разницы через 6 ч после операции ($p=0,78$). Концентрация биомаркера значимо снижалась от этапа «исходно» к этапу «6 ч после операции» как в основной, так и в 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 значимо возростала 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 возростало 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 значимо снижалась от этапа «исходно» к этапу «6 ч после операции» ($p<0,001$ в обеих группах). Данные по биомаркерам повреждения представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Биомаркеры повреждения почек в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	P
1	2	3	4
КИМ-1 исходно, мкг/г креатинина, Ме [Q1; Q3]	1,26 [0,76; 2,56]	1,44 [0,95; 2,15]	0,78
КИМ-1 через 6 ч после операции, мкг/г креатинина, Ме [Q1; Q3]	0,257 [0,08; 0,66]	0,246 [0,1; 1,17]	0,78
P	<0,001	<0,001	
NGAL исходно, нг/мг, Ме [Q1; Q3]	1,74 [1,32; 2,48]	1,76 [1,18; 2,83]	0,985

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4
NGAL через 6 ч после операции, нг/мг, Ме [Q1; Q3]	3,59 [2,86; 4,87]	3,81 [2,47; 4,75]	0,467
P	<0,001	<0,001	
IL-18 исходно, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	24,0 [13,6; 32,8]	24,0 [8,95; 33,4]	0,57
IL-18 через 6 ч после операции, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	44,9 [31,6; 61,3]	42,2 [27,8; 57,7]	0,634
P	<0,001	<0,001	
Цистатин С исходно, мг/л, Ме [Q1; Q3]	1,08 [0,94; 1,20]	1,14 [0,99; 1,28]	0,275
Цистатин С через 6 ч после операции, мг/л, Ме [Q1; Q3]	0,85 [0,75; 1,10]	0,95 [0,8; 1,07]	0,444
P	<0,001	<0,001	

КIM-1 – молекула повреждения почек 1, NGAL – липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, IL-18 – интерлейкин 18.

Динамика биомаркеров почечного повреждения представлена на Рисунке 5.

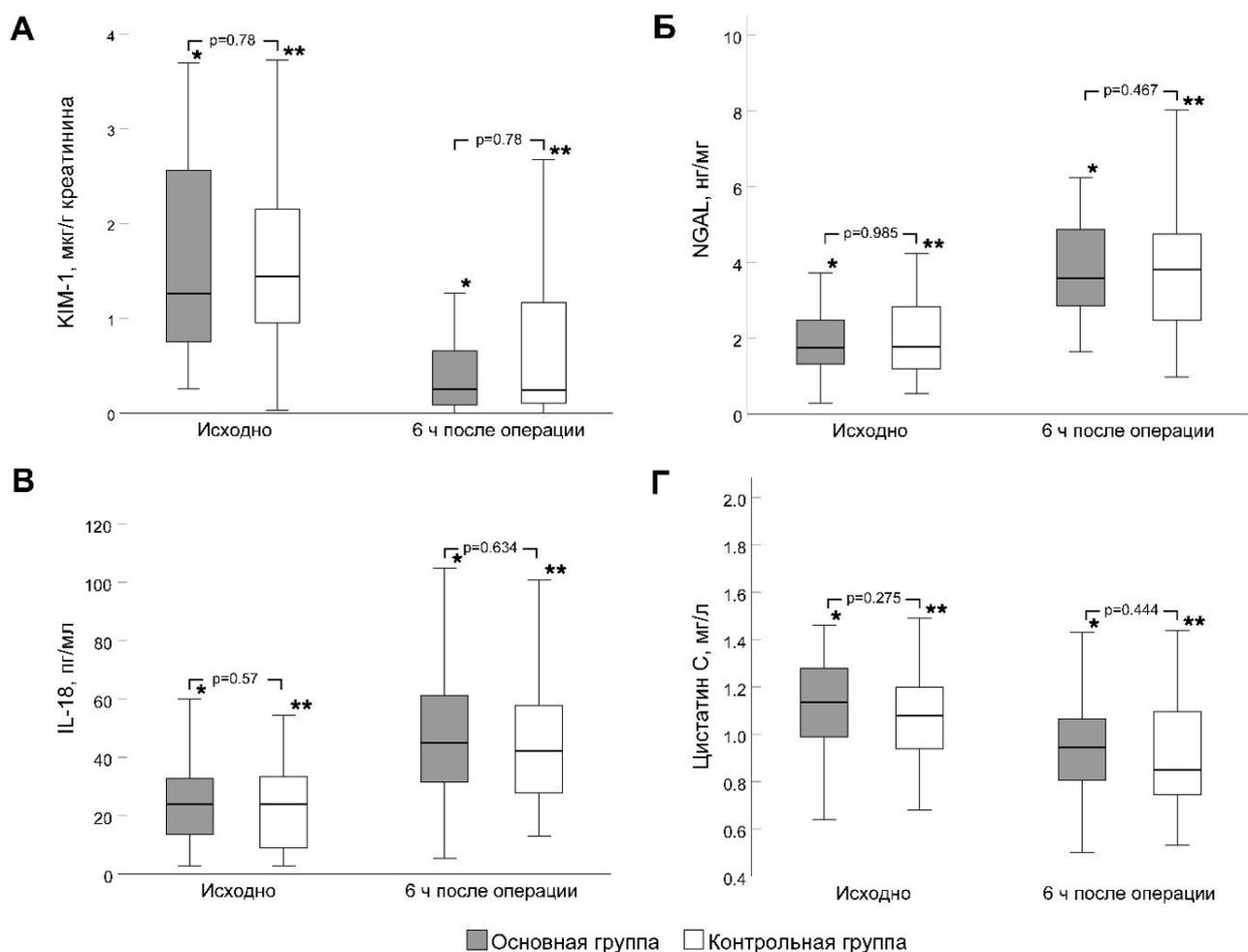


Рисунок 5 – Сравнение биомаркеров почечного повреждения в основной и контрольной группах

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.

Резюме

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. У пациентов с интактной функцией почек при повреждающих воздействиях резервные способности почечной фильтрации способны компенсировать почечную дисфункцию и, по сути, компенсировать повреждение [32, 79]. Биомаркеры повреждения канальцев имеют решающее значение для предоставления информации в тех случаях, когда сывороточный креатинин не изменяется существенно. Например, в РКИ по оценке нефропротективной эффективности предоперационного приема статинов группы не различалась по частоте ОПП после перенесенного кардиохирургического вмешательства, однако использование биомаркеров почечного повреждения позволило выявить субклиническое повреждение почек [135].

Однако, 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. Например, недавнее исследование пациентов с ХБП продемонстрировало, что уровни KIM-1, NGAL и L-FABP в моче были значительно связаны с прогрессированием ХБП в нескорректированных анализах, однако после контроля за СКФ на основе сывороточного креатинина и соотношением альбумин/креатинин в моче — двумя традиционными биомаркерами функции почек — эти биомаркеры больше не были независимо связаны с прогрессированием ХБП. Кроме того, ни один из биомаркеров не улучшил стратификацию риска в клинической модели прогрессирования ХБП, что позволяет предположить, что биомаркеры повреждения канальцев могут иметь ограниченную полезность у пациентов со сниженным почечным резервом [85]. Дополнительные исследования лиц с ХБП также продемонстрировали, что биомаркеры повреждения канальцев не вносят вклад в прогнозирование риска

прогрессирования заболевания после учета традиционных биомаркеров функции почек [59, 61, 118].

3.4 ВЛИЯНИЕ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

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 6.

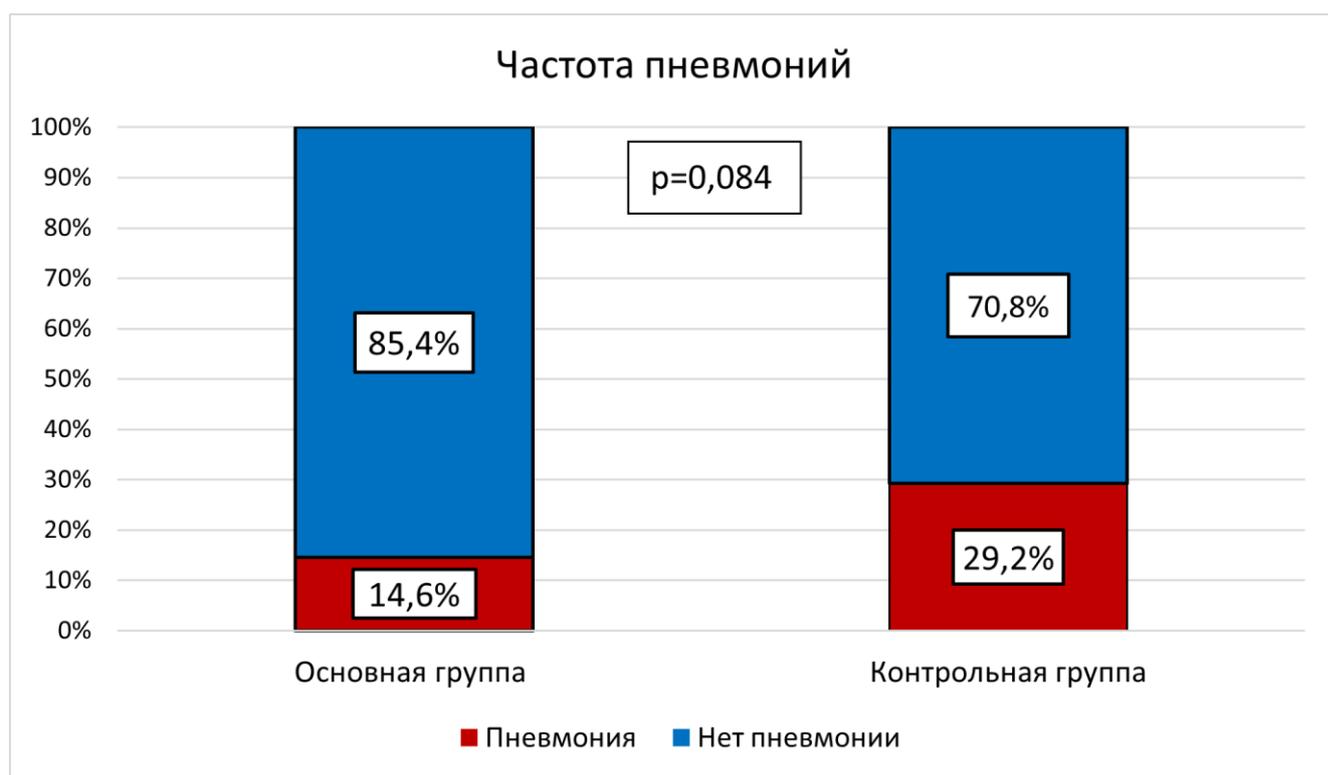


Рисунок 6 – Сравнение частоты пневмоний в основной и контрольной группах

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 6.

Таблица 6 – 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.

Резюме

Кардиохирургические пациенты с ХБП входят в группу повышенного риска развития послеоперационных пневмоний [199]. В данном исследовании доставка NO ассоциировалась с тенденцией к снижению частоты послеоперационных пневмоний.

Послеоперационная пневмония является одним из наиболее распространенных легочных осложнений после кардиохирургических операций и ассоциирована с плохими клиническими исходами, длительным пребыванием в стационаре и повышенными медицинскими расходами [78]. Почечная дисфункция является фактором риска возникновения послеоперационных пневмоний. У пациентов с ХБП риск развития послеоперационной пневмонии увеличивается в 2,7 раза по сравнению с пациентами с интактной функцией почек [199].

Доставка NO ассоциировалась со снижением частоты послеоперационных пневмоний у пациентов с ХБП. Вероятно, это связано с бактерицидным эффектом NO, который был продемонстрирован в эксперименте [3]. Ряд РКИ продемонстрировал успешное применение NO для лечения бактериальных и грибковых инфекций респираторного тракта [48, 68] и внебольничных вирусных пневмоний [94].

Настоящее исследование может быть использовано при планировании РКИ для оценки профилактического эффекта периоперационной доставки NO у кардиохирургических пациентов с ХБП.

3.5 БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА

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 7.

Таблица 7 – 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.

Резюме

В основной группе не выявлено никаких ассоциированных с доставкой побочных эффектов или осложнений, уровень NO_2 и MetHb 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.

В ряде РКИ также была подтверждена безопасность доставки NO при кардиохирургических операциях. В детской популяции пациентов с легочной гипертензией послеоперационная доставка NO в концентрации 20 ppm не приводила к превышению уровня метгемоглобина более 5%. Превышение концентрации NO_2 при использовании аппарата плазмохимического синтеза NO «АИТ-NO-01» выше 2 ppm зафиксировано не было [1].

Доставка NO в дозе 40 ppm у пациентов с умеренным риском почечных осложнений также была безопасна. Уровень MetHb не превышал 1,2%, а концентрация NO_2 не превышала 1,8 ppm. Введение NO не было связано с системными гемодинамическими эффектами. Никаких нежелательных явлений или дисфункций органов, связанных с введением NO, не было [95].

В исследовании С. Lei с соавт. доставка NO в дозировке 80 ppm во время ИК и на протяжении 24 ч после операции была безопасна и эффективно предупреждала развитие ОПП и ХБП в отдаленном периоде [114].

Кроме того, метаанализ по оценке влияния доставки NO на частоту ОПП после кардиохирургических операций продемонстрировал, что периоперационная доставка NO не увеличивала риск развития послеоперационного кровотечения [86].

Однако метаанализ исследований с когортой некардиохирургических пациентов с ОРДС продемонстрировал, что доставка NO значительно увеличивала риск развития ОПП [167]. Проведение ИК связано с развитием гемолиза, который нарушает биодоступность эндогенного NO, приводя к вазоконстрикции и снижению перфузии органов [134, 193]. Доставка NO может

замещать сформированный дефицит, улучшая кровоснабжение почек и увеличивая СКФ [190]. При ОРДС дефицит NO не формируется, наоборот, внутрилегочная генерация NO может быть повышена, донация NO может усугублять избыток NO в плазме, приводя к апоптозу канальцев, формированию активных форм азота, повреждению почечных сосудов [72, 128, 167]. Таким образом, необходимо избирательно подходить к показаниям и выбору дозы и времени экспозиции при терапии NO.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОПП — частое осложнение кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения (ИК), которое возникает в раннем послеоперационном периоде с частотой до 42% [131]. Наиболее рискованной группой в отношении развития ОПП в раннем послеоперационном периоде являются пациенты с ХБП [73]. Некоторые клинические исследования указывают, что при ХБП снижается образование, формируется дефицит и ухудшается биодоступность эндогенного NO [29]. Кроме того, при кардиохирургических операциях с использованием ИК также было отмечено формирование дефицита NO и снижение его биодоступности [193]. Одним из перспективных направлений нефропротекции в кардиохирургии является экзогенная периоперационная донация NO. Ряд исследований показал, что в общей когорте кардиохирургических пациентов доставка NO в контур экстракорпоральной циркуляции оказывала нефропротективное действие и снижала количество эпизодов ОПП [95, 114]. Методика периоперационной доставки NO у пациентов с ХБП при кардиохирургических операциях является крайне перспективной и нуждается в дальнейшем изучении.

Целью настоящей работы явилось оптимизация результатов лечения и снижение рисков развития ОПП у пациентов с ХБП при кардиохирургических операциях в условиях ИК путем периоперационной донации NO.

Было выполнено одноцентровое простое слепое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. В исследование включили 96 пациентов с ХБП, которым были выполнены кардиохирургические операции в условиях ИК. Исследуемые были рандомизированы на 2 равные группы по 48 пациентов в каждой. В основной группе выполнялась доставка NO в дозе 80 ppm в модифицированные контуры НДА, аппаратов ИВЛ и ИК в течение операции и на протяжении 6 ч после нее. В контрольной группе доставка NO не осуществлялась. У пациентов обеих групп применялся мультимодальный подход

для снижения риска ОПП: GDP с доставкой кислорода более 280 мл/мин/м² во время ИК, а также стратегия KDIGO интраоперационно на протяжении 48 ч после операции. Были изучены частота возникновения, тяжесть и продолжительность ОПП у кардиохирургических пациентов с ХБП, а также влияние доставки NO на частоту и структуру ОПП; на концентрацию биомаркеров почечного повреждения (KIM-1, IL-18, NGAL, цистатин С); на клинические исходы, а также выполнена оценка безопасности данного метода.

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 транзиторных характер, у 3 пациентов персистирующий (17,6%). Таким образом, ОПП является частым осложнением кардиохирургических операций с ИК у пациентов с ХБП. Разработка и внедрение 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 (OR 0,47; 95% ДИ 0,23-0,99). Группы значимо не различались по стадиям и длительности ОПП. Доставка NO показала себя как эффективное средство для нефропротекции у кардиохирургических пациентов с ХБП [10].

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 ($p = 0,084$). Вероятно, это связано с бактерицидным эффектом NO, который был продемонстрирован в эксперименте [3]. Ряд РКИ продемонстрировал успешное применение NO для лечения бактериальных и грибковых инфекций респираторного тракта [48, 68] и внебольничных вирусных пневмоний [94].

По частоте других послеоперационных осложнений и исходов группы значимо не различались. Проведение ЗПТ потребовалось лишь в 2х 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%), $p=1$).

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, $p=0,401$).

Концентрация нитротиазина 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.

Итак, в основной группе уровень NO_2 и MetHb не превышали значений, допустимых в клинической практике, биохимические показатели окислительно-нитрозильного стресса не отличались от контрольной группы [11].

Приведенные данные указывают на то, что использование стратегии целенаправленной DO_2 во время ИК 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. Периперационная донация NO за счет своих плюрипотентных органопротективных свойств эффективно снижала частоту развития ОПП при кардиохирургических операциях с ИК. Кроме того, доставка NO была ассоциирована с уменьшением частоты послеоперационных пневмоний, что особенно актуально у пациентов с ХБП, поскольку у пациентов с почечной недостаточностью риск развития послеоперационной пневмонии может повышаться более, чем в 2,7 раз. Улучшение функции почек рассматривается как стратегия для уменьшения количества легочных осложнений у пациентов с ХБП

[199]. Доставка NO, полученного с помощью технологии плазмахимического синтеза, показала себя как легко контролируемая и безопасная методика [11].

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 РКИ, 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 [10, 11].

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 СОКРАЩЕНИЙ

- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИК – искусственное кровообращение
- КШ – коронарное шунтирование
- ЛГ – легочная гипертензия
- НДА – наркозно-дыхательный аппарат
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОПП – острое повреждение почек
- ОРДС – острый респираторный дистресс синдром
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- РКИ – рандомизированные клинические исследования
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- ХБП – хроническая болезнь почек
- цГМФ – 3',5'-циклический гуанозинмонофосфат
- DO₂ – доставка кислорода
- eNOS – эндотелиальная синтетаза оксида азота
- GDP – стратегия Goal-Directed Perfusion
- IL-18 – интерлейкин 18
- iNOS – индуцибельная синтетаза оксида азота
- KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes
- KIM-1 – молекула повреждения почек 1
- MetHb – метгемоглобин
- NGAL – липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
- nNOS – нейрональная синтетаза оксида азота
- NO – оксид азота
- NO₂ – диоксид азота

NOS – синтетаза оксида азота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баутин А.Е. и др. Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2021. – Т. 3. – С. 98–107.

2. Домнин С. Е. и др. Эффективность защиты миокарда при ингаляционном и экстракорпоральном пути введения газообразного оксида азота при операциях с реанимируемым кровообращением // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2021. – Т. 8. – № 2. – С. 136–139.

3. Калашникова Т.П. и др. Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20. – № 3. – С. 32–41.

4. Каменщиков Н.О. и др. Острое повреждение почек в кардиохирургии: определение, эпидемиология, исходы и социально-экономическая значимость // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 11–21.

5. Пичугин В.В. и др. Ингаляционный оксид азота в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений сердца при операциях с искусственным кровообращением // Медицинский альманах. – 2019. – Т. 58. – № 1. – С. 81–87.

6. Пичугин В.В. и др. Первый опыт клинического применения нового аппарата для ингаляционной NO-терапии в кардиохирургии // Медицинский альманах. – 2018. – Т. 55. – № 4. – С. 169–174.

7. Полушин Ю.С. Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15. – № 5. – С. 54–64.

8. Тё М.А. и др. 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.

9. Тё М.А. и др. 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.

10. Тё М.А. и др. 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.

11. Тё М.А. и др. 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.

12. Томилина Н.А. и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 1–95.

13. Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Митрофанова О.В. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек // Нефрология. – 2007. – Т. 11. – № 3. – С. 29–47.

14. Уразаева, Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы // Практическая медицина. – 2014. – Т. 1. – С. 125–130.

15. Хубутя М.Ш. и др. Концентрация нитрита/нитрата (NOx), метгемоглобина, лактата в крови и их взаимосвязь у больных после трансплантации легких на фоне применения ингаляционного оксида азота // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. – Т. 15. – № 3. – С. 38–43.

16. Abman S.H. et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American heart association and American thoracic Society // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – No 21. – P. 2037–2099.
17. Aiello S. et al. Renal and systemic nitric oxide synthesis in rats with renal mass reduction // *Kidney international*. – 1997. – Vol. 52. – No 1. – P. 171–181.
18. Al Sulaiman K. et al. Evaluation of inhaled nitric oxide (iNO) treatment for moderate-to-severe ARDS in critically ill patients with COVID-19: A multicenter cohort study // *Critical Care*. – 2022. – Vol. 26. – No 1.– P. 304.
19. Al-Otaibi K.E. et al. Simvastatin attenuates contrast-induced nephropathy through modulation of oxidative stress, proinflammatory myeloperoxidase, and nitric oxide /, A.M. Al Elaiwi, M. Tariq, A.K. Al-Asmari // *Oxid Med Cell Longev*. – 2012. – Vol. 2012.– P. 1–8.
20. Ambros J.T. et al. Ischemic preconditioning in solid organ transplantation: from experimental to clinics // *Transpl Int*. – 2007. – Vol. 20. – No 3.– P. 219–229.
21. Andrabi S.M. et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications // *Adv Sci (Weinh)*. – 2023. – Vol. 10. – No 30. – P. 260–264.
22. Andrade L., Campos S.B., Seguro A.C. Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of L-arginine // *Kidney international*. – 1998. – Vol. 53. – No 6.– P. 1736–1742.
23. Assadi F., Sharbaf F.G. Urine KIM-1 as a Potential Biomarker of Acute Renal Injury After Circulatory Collapse in Children // *Pediatr Emerg Care*. – 2019. – Vol. 35. – No 2. – P. 104–107.
24. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease // *American Journal of Physiology–Renal Physiology*. – 2003. – Vol. 64. – No 5. – P. 1–9.
25. Bedford M. et al. What is the real impact of acute kidney injury? // *BMC nephrology*. – 2014. – Vol. 15. – P. 95.
26. Benedetto U. et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in multivessel coronary disease. A meta-analysis on 24,268 patients // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 36. – No 4. – P. 611–615.

27. Bihorac A. et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery // *Annals of surgery*. – 2009. – Vol. 249. – No 5. – P. 851–858.
28. Birnie K. et al. Predictive models for kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery // *Critical Care*. – 2014. – Vol. 18. – No 6. – P. 606.
29. Blum M. et al. Low nitric oxide production in patients with chronic renal failure // *Nephron*. – 1998. – Vol. 79. – No 3. – P. 265–268.
30. Böger R.H., Zoccali C. ADMA: a novel risk factor that explains excess cardiovascular event rate in patients with end-stage renal disease // *Atherosclerosis Supplements*. – 2003. – Vol. 4. – No 4. – P. 23–28.
31. Bonventre J.V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury // *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. – 2008. – Vol. 241. – P. 78–83.
32. Bosch J.P. Renal reserve: a functional view of glomerular filtration rate // *Semin Nephrol*. – 1995. – Vol. 15. – No 5. – P. 381–385.
33. Bosco E. et al. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review // *BMC Med Res Methodol*. – 2021. – Vol. 21. – No 1. – P. 241.
34. Brooks C.R. et al. KIM-1-/TIM-1-mediated phagocytosis links ATG5-/ULK1-dependent clearance of apoptotic cells to antigen presentation // *EMBO J*. – 2015. – Vol. 34. – No 19. – P. 2441–2464.
35. Brosnan M.E., Brosnan J.T. Renal arginine metabolism // *The Journal of nutrition*. – 2004. – Vol. 134. – No 10. – P. 2791–2795.
36. Brown J.R. et al. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery // *The Annals of thoracic surgery*. – 2010. – Vol. 90. – No 4. – P. 1142–1148.
37. Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nat Rev Nephrol* // *Nat Rev Nephrol*. – 2021. – Vol. 17. – No 9. – P. 575–590.

38. Charytan D.M. et al. Long and short-term outcomes following coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic kidney disease // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2010. – Vol. 25. – No 11. – P. 3654–3663.
39. 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.
40. Cherian S.V. et al. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS // *Respiratory medicine*. – 2018. – Vol. 141. – P. 150–158.
41. Cho J. S. et al. Chronic progression of cardiac surgery associated acute kidney injury: Intermediary role of acute kidney disease // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2021. – Vol. 161. – No 2. – P. 681–688.
42. Cooke J.P., Losordo D.W. Nitric oxide and angiogenesis // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – No 18. – P. 2133–2135.
43. Cooper W.A. et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – No 8. – Pp. 1063–1070.
44. Corr L. et al. Plasma catecholamine changes during cardiopulmonary bypass: a randomised double blind comparison of trimetaphan camsylate and sodium nitroprusside // *Br Heart J*. – 1986. – Vol. 56. – No 1. – P. 89–93.
45. Coutrot M., Dépret F., Legrand M. Is nitric oxide nephro- or cardioprotective? // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 199. – No 11. – P. 1441–1442.
46. Dasta J.F. et al. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery // *Nephrol Dial Transplant*. – 2008. – Vol. 23. – No 6. – P. 1970-1974.
47. de Somer F. et al. O₂ delivery and CO₂ production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: time for a goal-directed perfusion management? // *Crit Care*. – 2011. – Vol. 15. – No 4. – P. R192.
48. 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.

49. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury // *Contrib Nephrol.* – 2007. – Vol. 156. – P. 203–212.
50. Duran P.A., Concepcio L.A. Survival after acute kidney injury requiring dialysis: Long-term follow up // *Hemodialysis International.* – 2011. – Vol. 43. – No 8. – P. 2871–2874.
51. Ely E.W. et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) // *Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – No 7. – P. 1370–1379.
52. Erdely A. et al. Protection against puromycin aminonucleoside–induced chronic renal disease in the Wistar–Furth rat // *American Journal of Physiology–Renal Physiology.* – 2004. – Vol. 287. – No 1. – P. 81–89.
53. Fago A. et al. Oxygen binding to partially nitrosylated hemoglobin // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – Vol. 1834. – No 9. – P. 1894–1900.
54. Fattouch K. et al. Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double–blind study // *Journal of Cardiovascular Medicine.* – 2006. – Vol. 7. – No 2.– P. 119–123.
55. Fernandes J.L. et al. Comparison of inhaled nitric oxide versus oxygen on hemodynamics in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension after mitral valve surgery // *The American journal of cardiology.* – 2011. – Vol. 107. – No 7.– P. 1040–1045.
56. Fernando V. et al. An Emerging Paradigm of Redox Signaling // *Antioxidants (Basel).* – 2019. – Vol. 8. – No 9. – P. 404.
57. Fleck C. et al. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in renal failure patients // *Kidney international.* – 2001. – Vol. 78. – P. S14–S18.
58. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // *American Journal of Kidney Diseases.* – 1998. – Vol. 32. – No 5. – P. 112–119.

59. Foster M.C. et al. Urinary Biomarkers and Risk of ESRD in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 10. – No 11. – P. 1956-1963.
60. Franke E.I. et al. Renal IL–18 production is macrophage independent during obstructive injury // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – No 10. – P. e47417.
61. Fufaa G.D. et al. Association of urinary KIM-1, L-FABP, NAG and NGAL with incident end-stage renal disease and mortality in American Indians with type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia.* – 2015. – Vol. 58. – No 1. – P. 188-198.
62. Gauer S. et al. IL–18 is expressed in the intercalated cell of human kidney // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72. – No 9. – P. 1081–1087.
63. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – No 10225. – P. 709–733.
64. Gebistorf F. et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults // *Cochrane database of systematic reviews.* – 2016. – Vol. 2016. – No 6.– P. 27–87.
65. Geng J. et al. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta–analysis // *J Transl Med.* – 2021. – Vol. 19. – No 1. – P. 105.
66. Gianetti J. et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2004. – Vol. 127. – No 1. – P. 44-50.
67. Göcze I. et al. Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery: The Prospective Randomized BigpAK Study // *Ann Surg.* – 2018. – Vol. 267. – No 6.– P. 1013–1020.
68. Goldbart A., Gatt D., Golan Tripto I. Non-tuberculous mycobacteria infection treated with intermittently inhaled high-dose nitric oxide // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol. 14. – No 10. – P. e243979.
69. Goldberg R., Dennen P. Long–term outcomes of acute kidney injury // *Advances in chronic kidney disease.* – 2008. – Vol. 15. – No 3. – P. 297–307.

70. Gouverneur M. et al. Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – No 1. – P. H458–H452.
71. Gow A.J. et al. Biological significance of nitric oxide–mediated protein modifications // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – No 2. – P. 262–268.
72. Goździk W. et al. Prolonged exposure to inhaled nitric oxide transiently modifies tubular function in healthy piglets and promotes tubular apoptosis // *Acta Physiol (Oxf).* – 2009. – Vol. 195. – No 4. – P. 495-502.
73. Grams M.E. et al. Acute kidney injury after major surgery: a retrospective analysis of veterans health administration data // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2016. – Vol. 67. – No 6. – P. 872–880.
74. Guida P. et al. Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: a meta–analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* – 2014. – Vol. 148. – No 6. – P. 3049–3057.
75. Haase–Fielitz A., Haase M., Devarajan P. Neutrophil gelatinase–associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status // *Ann Clin Biochem.* – 2014. – Vol. 51. – No 3. – P. 335–351.
76. Hansen M.K., Gammelager H., Jacobsen C.J. Acute kidney injury and long–term risk of cardiovascular events after cardiac surgery: a population–based cohort study // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.* – 2015. – Vol. 29. – No 3. – P. 617–625.
77. Hayashi Y. et al. Peroxynitrite, a product between nitric oxide and superoxide anion, plays a cytotoxic role in the development of post-bypass systemic inflammatory response // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2004. – Vol. 26. – No 2. – P. 276-280.
78. He S. et al. Ventilator-associated events after cardiac surgery: evidence from 1,709 patients // *J Thorac Dis.* – 2018. – Vol. 10. – No 2. – P. 776-783.

79. Herrera J., Rodríguez-Iturbe B. Stimulation of tubular secretion of creatinine in health and in conditions associated with reduced nephron mass. Evidence for a tubular functional reserve // *Nephrol Dial Transplant.* – 1998. – Vol. 13. – No 3. – P. 623-629.
80. Hjortrup P.B. et al. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17. – No 2. – P. 211.
81. Ho J. et al. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis // *Am J Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 66. – No 6. – P. 993–1005.
82. Hobson C. et al. Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury // *Annals of surgery.* – 2015. – Vol. 261. – No 6. – P. 1207–1214.
83. Hobson C.E. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – No 18. – P. 2444–2453.
84. Howell N.J. et al. Mild renal dysfunction predicts in-hospital mortality and post-discharge survival following cardiac surgery // *European journal of cardiothoracic surgery.* – 2008. – Vol. 34. – No 2. – P. 390–395.
85. Hsu C.Y. et al. Urine biomarkers of tubular injury do not improve on the clinical model predicting chronic kidney disease progression // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 91. – No 1. – P. 196-203.
86. Hu J. et al. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis // *Ann Intensive Care.* – 2019. – Vol. 9. – No 1. – P. 129.
87. Huang T.M. et al. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* – 2011. – Vol. 22. – No 1. – P. 156–163.

88. Irokawa M. et al. Endothelial-derived nitric oxide preserves anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells // *Atherosclerosis*. – 1997. – Vol. 135. – No 1. – P. 9-17.
89. Iyer A.K., Rojanasakul Y., Azad N. Nitrosothiol signaling and protein nitrosation in cell death // *Nitric Oxide*. – 2014. – Vol. 42. – P. 9–18.
90. James C. et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial // *Intensive care medicine*. – 2016. – Vol. 42. – No 11. – P. 1744–1752.
91. Joannidis M. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine // *Intensive care medicine*. – 2017. – Vol. 43. – No 6. – P. 730–749.
92. Johansson P.I., Stensballe J., Ostrowski S.R. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness—a unifying pathophysiologic mechanism. // *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. – 2017. – Vol. 1. – No 1. – P. 25.
93. Joo J.D. et al. Ischemic preconditioning provides both acute and delayed protection against renal ischemia and reperfusion injury in mice // *J Am Soc Nephrol*. – 2006. – Vol. 17. – No 11.– P. 3115–3123.
94. 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.
95. Kamenshchikov N.O. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2022. – Vol. 163. – No 4.– P. 1393–1403.
96. Kamenshchikov N.O. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2019. – Vol. 157. – No 6. – P. 2328–2336.

97. Karkouti K. et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2005. – Vol. 129. – No 2. – P. 391–400.
98. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International.* – 2012. – Vol. 3. – No 1. – P. 1-163.
99. Kellum J.A. et al. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2015. – Vol. 26. – No 9. – P. 2231–2238.
100. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney International.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1–138.
101. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* – 2024. – Vol. 105. – No 4S. – P. S117–S314.
102. Kielstein J.T. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 1999. – Vol. 10. – No 3. – P. 594–600.
103. 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.
104. Kirbas A. Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary hypertension in children with congenital heart surgery // *Cardiology Journal.* – 2012. – Vol. 19. – No 4. – P. 387–394.
105. Kolcz J. et al. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study // *J Intensive Care.* – 2022. – Vol. 10. – No 1. – P. 48.

106. Kolonko A. et al. Acute kidney injury before organ procurement is associated with worse long-term kidney graft outcome // *Transplantation proceedings*. – 2011. – Vol. 43. – No 8. – P. 2871–2874.
107. Kreepala C. et al. Effect of Magnesium on Glomerular Filtration Rate and Recovery of Hypertension in Women with Severe Preeclampsia // *Nephron*. – 2018. – Vol. 138. – No 1. – P. 35–41.
108. Lafrance J. P., Miller D.R. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 21. – No 2. – P. 345–352.
109. Lagny M.G. et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification // *BMC nephrology*. – 2015. – Vol. 16. – P. 76.
110. Lai M.Y. et al. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn // *Pediatrics & Neonatology*. – 2018. – Vol. 59. – No 1. – P. 15–23.
111. Landray M.J. et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study // *American journal of kidney diseases*. – 2004. – Vol. 43. – No 2. – P. 244–253.
112. Lee J. et al. Altered nitric oxide system in cardiovascular and renal diseases // *Chonnam medical journal*. – 2016. – Vol. 52. – No 2. – P. 81–90.
113. Legrand M. et al. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome // *Critical care medicine*. – 2014. – Vol. 42. – No 9. – P. 2109–2117.
114. Lei C. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2018. – Vol. 198. – No 10. – P. 1279–1287.
115. Levey A.S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann Intern Med*. – 2009. – Vol. 150. – No 9. – P. 604–612.

116. Li D.D. et al. 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.
117. Li S.Y. et al. Proteinuria predicts postcardiotomy acute kidney injury in patients with preserved glomerular filtration rate // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* – 2015. – Vol. 149. – No 3. – P. 894–899.
118. Lin H.Y. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcomes in chronic kidney disease patients // *Clin Chem Lab Med.* – 2015. – Vol. 53. – No 1. – P. 73-83.
119. Lisi F., Zelikin A.N., Chandrawati R. Nitric Oxide to Fight Viral Infections // *Adv Sci (Weinh).* – 2021. – Vol. 8. – No 7. – P. 27–29.
120. Litmathe J. et al. The impact of pre–and postoperative renal dysfunction on outcome of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) // *The Thoracic and cardiovascular surgeon.* – 2009. – Vol. 57. – No 8. – P. 460–463.
121. Lübbers D.W., Baumgärtl H. Heterogeneities and profiles of oxygen pressure in brain and kidney as examples of the pO₂ distribution in the living tissue // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 51. – No 2. – P. 372–380.
122. 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.
123. Lysak N., Bihorac A., Hobson C. Mortality and cost of acute and chronic kidney disease after cardiac surgery // *Current opinion in anaesthesiology.* – 2017. – Vol. 30. – No 1. – P. 113–117.
124. Machado M. N., Nakazone M.A., Maia L.N. Acute kidney injury based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) criteria in patients with elevated baseline serum creatinine undergoing cardiac surgery // *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery.* – 2014. – Vol. 29. – No 3. – P. 299–307.
125. Maeda A. et al. Heterogeneity in the definition of major adverse kidney events: a scoping review // *Intensive Care Med.* – 2024. – Vol. 50. – No 7. – P. 1049–1063.

126. Marcucci L. et al. *Avoiding Common ICU Errors* – Philadelphia, Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins. – 846 p.
127. Marletta M.A. *Revisiting Nitric Oxide Signaling: Where Was It, and Where Is It Going?* // *Biochemistry*. – 2021. – Vol. 60. – No 46. – P. 3491–3496.
128. Matsuo N. *The role of intrapulmonary nitric oxide generation in the development of adult respiratory distress syndrome* // *Surg Today*. – 1999. – Vol. 29. – No 10. – P. 1068-1074.
129. Meersch M. et al. *Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial* // *Intensive care medicine*. – 2017. – Vol. 43. – No 11. – P. 1551–1561.
130. Mellgren K. et al. *Nitric oxide in the oxygenator sweep gas reduces platelet activation during experimental perfusion* // *Ann Thorac Surg*. – 1996. – Vol. 61. – No 4. – P. 1194-1198
131. Miklos D.K. et al. *Platelet counts, acute kidney injury, and mortality after coronary artery bypass grafting surgery* // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124. – No 2. – P. 339–352.
132. Miller M.R., Megson I.L. *Recent developments in nitric oxide donor drugs* // *Br J Pharmacol*. – 2007. – Vol. 151. – No 3. – P. 305–321.
133. Minami K. et al. *Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass* // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1990. – Vol. 99. – No 1. – P. 82–91.
134. Minneci P.C. et al. *Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin* // *J Clin Invest*. – 2005. – Vol. 115. – No 12. – P. 3409-3417.
135. Molnar A.O. et al. *Association between preoperative statin use and acute kidney injury biomarkers in cardiac surgical procedures* // *Ann Thorac Surg*. – 2014. – Vol. 97. – No 6. – P. 2081-2087.
136. Mónica F.Z., Bian K., Murad F. *The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway* // *Adv Pharmacol*. – 2016. – Vol. 77. – P. 1–27.

137. Moresco R.N. et al. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease // *Clin Chim Acta*. – 2018. – Vol. 487. – P. 15–21.
138. Mukaida H. et al. Oxygen delivery-guided perfusion for the prevention of acute kidney injury: A randomized controlled trial // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2023. – Vol. 165. – No 2. – P. 750–760.
139. Murad F. Regulation of cytosolic guanylyl cyclase by nitric oxide: the NO-cyclic GMP signal transduction system // *Adv Pharmacol*. – 1994. – Vol. 26. – P. 19–33.
140. Myers G.J., Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass // *J Extra Corpor Technol*. – 2017. – Vol. 49. – No 3. – P. 174–181.
141. Nagasaka Y. et al. Pharmacological preconditioning with inhaled nitric oxide (NO): Organ-specific differences in the lifetime of blood and tissue NO metabolites // *Nitric Oxide*. – 2018. – Vol. 80. – P. 52–60.
142. Najjar M., Salna M., George I. Acute kidney injury after aortic valve replacement: incidence, risk factors and outcomes // *Expert review of cardiovascular therapy*. – 2015. – Vol. 13. – No 3. – P. 301–316.
143. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells // *The FASEB journal*. – 1992. – Vol. 6. – No 12. – P. 3051–3064.
144. Nejat M. et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit // *Crit Care*. – 2010. – Vol. 14. – No 3. – P. R85.
145. Ng S.Y. et al. Prediction of acute kidney injury within 30 days of cardiac surgery // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2014. – Vol. 147. – No 6. – P. 1875–1883.
146. Ninomiya T. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study // *Kidney international*. – 2005. – Vol. 68. – No 1. – P. 228–236.
147. Oberg B.P. et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease // *Kidney international*. – 2004. – Vol. 65. – No 3. – P. 1009–1016.

148. O'Connor M.E. et al. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42. – No 4. – P. 521–530.
149. O'Dell T.J. et al. Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1991. – Vol. 88. – No 24. – P. 11285–11289.
150. Ortega-Loubon C. et al. Acute kidney injury in cardiac surgery // *Current Opinion in Anesthesiology.* – 2016. – Vol. 19. – No 4. – P. 687–698.
151. Ostermann M. A narrative review of the impact of surgery and anaesthesia on acute kidney injury // *Anaesthesia.* – 2017. – Vol. 75. – No 1. – Pp. 121–133.
152. Ostermann M. et al. Cardiac surgery associated AKI prevention strategies and medical treatment for CSA–AKI // *Journal of Clinical Medicine.* – 2021. – Vol. 10. – No 22. – P. 5285.
153. Ostermann M. et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3. – No 10. – P. 1–17.
154. Ostermann M., Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup // *Crit Care.* – 2016. – Vol. 20. – P. 299.
155. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI // *Best practice & research Clinical anaesthesiology.* – 2017. – Vol. 31. – No 3. – P. 305–314.
156. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev.* – 2007. – Vol. 87. – No 1. – P. 315–424.
157. Pahakis M.Y. et al. The role of endothelial glycocalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2007. – Vol. 355. – No 1. – P. 228–233.
158. Parikh C.R. et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery // *J Am Soc Nephrol.* – 2011. – Vol. 22. – No 9. – P. 1748–1757.

159. Peng K. et al. Society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice update for management of acute kidney injury associated with cardiac surgery // *Anesthesia & Analgesia*. – 2022. – Vol. 135. – No 4. – P. 744–756.
160. Peppas M. et al. Glycooxidation and inflammation in renal failure patients // *American journal of kidney diseases*. – 2004. – Vol. 43. – No 4. – P. 690–695.
161. Petit P.C., Fine D.H., Vásquez G.B. The Pathophysiology of Nitrogen Dioxide During Inhaled Nitric Oxide Therapy // *ASAIO J*. – 2017. – Vol. 63. – No 1. – P. 7-13.
162. 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.
163. Prowle J.R. et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass // *Ren Fail*. – 2015. – Vol. 37. – No 3. – P. 408–416.
164. Ranucci M. et al. Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: a randomized trial // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2018. – Vol. 156. – No 5. – P. 1918–1927.
165. Ranucci M. et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations // *Ann Thorac Surg*. – 2005. – Vol. 80. – No 6. – P. 2213–2220.
166. Ranucci M. et al. Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of cardiopulmonary bypass technique // *Perfusion*. – 1994. – Vol. 9. – No 5. – P. 319–326.
167. Ruan S.Y. et al. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Crit Care*. – 2015. – Vol. 19. – No 1. – P. 137.
168. Sawicki G. et al. Release of gelatinase A during platelet activation mediates aggregation // *Nature*. – 1997. – Vol. 386. – No 6625. – P. 616-619.
169. Schairer D.O. et al. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents // *Virulence*. – 2012. – Vol. 3. – No 3. – P. 271–279.

170. Schnog J.J. et al. Evidence for a metabolic shift of arginine metabolism in sickle cell disease // *Ann Hematol.* – 2004. – Vol. 83. – No 6. – P. 371–375.
171. Schrezenmeier E.V. et al. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance // *Acta Physiol (Oxf).* – 2017. – Vol. 219. – No 3. – P. 554–572.
172. Schurek H.J. et al. Evidence for a preglomerular oxygen diffusion shunt in rat renal cortex // *Am J Physiol.* – 1990. – Vol. 259. – No 2. – P. F910–F915.
173. Section 2: AKI Definition // *Kidney International Supplements.* – 2012. – Vol. 2. – No 1. – P. 19–36.
174. Shahian D.M. et al. The STS AVR+ CABG composite score: a report of the STS Quality Measurement Task Force // *The Annals of thoracic surgery.* – 2014. – Vol. 97. – No 5. – P. 1604–1609.
175. Shao X. et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – No 1. – P. e84131.
176. Sheffler Z.M., Reddy V., Pillarisetty Physiology L.S. Neurotransmitters // *StatPearls.* – 2023. – Vol. 32. – P. 39–45.
177. Shlipak M.G. et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease // *Ann Intern Med.* – 2006. – Vol. 145. – No 4. – P. 1–17.
178. Signori D. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases // *Intensive Care Medicine Experimental.* – 2022. – Vol. 10. – No 1. – P. 28.
179. Stamler J.S. et al. Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1992. – Vol. 89. – No 16. – P. 7674–7677.
180. Swaminathan M. et al. Impact of early renal recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury // *The Annals of thoracic surgery.* – 2010. – Vol. 89. – No 4. – P. 1098–1104.

181. Swaminathan M. et al. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery // *Ann Thorac Surg.* – 2003. – Vol. 76. – No 3. – P. 784–791.
182. Szabo A.J. et al. Renal neuronal nitric oxide synthase protein expression as a marker of renal injury // *Kidney international.* – 2003. – Vol. 64. – No 5. – P. 1765–1771.
183. Tarbell J.M., Cancel L.M. The glycocalyx and its significance in human medicine // *J Intern Med.* – 2016. – Vol. 280. – No 1. – P. 97–113.
184. 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. 311–295.
185. ter Steege J.C. et al. Nitrotyrosine in plasma of celiac disease patients as detected by a new sandwich ELISA // *Free Radic Biol Med.* – 1998. – Vol. 25. – No 8. – P. 953-963.
186. Thakar C.V. et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2005. – Vol. 16. – No 1. – P. 162–168.
187. Thambyrajah J. et al. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure // *Heart.* – 2000. – Vol. 83. – No 2. – P. 205–209.
188. Tizianello A. et al. Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency // *The Journal of clinical investigation.* – 1980. – Vol. 65. – No 5. – P.1162–1173.
189. Torregrosa I. et al. Urinary KIM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography // *Heart Vessels.* – 2015. – Vol. 30. – No 6. – P. 703–711.
190. Troncy E. et al. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine // *Br J Anaesth.* – 1997. – Vol. 79. –No 5. – P. 631-640.
191. Uchida K., Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine // *Clin Chim Acta.* – 2002. – Vol. 323. – No 1. – P. 121–128.

192. Vermeulen I.C. et al. Windsant Cardiovascular surgery and organ damage: time to reconsider the role of hemolysis // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2011. – Vol. 142. – No 1. – P. 1–11.
193. Vermeulen Windsant I.C. et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage // *Front Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 340.
194. Vermeulen Windsant I.C. et al. Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 77. – No 10. – P. 913–920.
195. Vincent J.L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – No 7. – P. 707–710.
196. Waikar S.S. et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002 // *J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – No 4. – P. 1143–1150.
197. Waikar S.S., Betensky R.A., Bonventre J.V. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – No 11. – P. 3263–3265.
198. Wald R. et al. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2010. – Vol. 5. – No 8. – P. 1373–1379.
199. Wang D. et al. Pneumonia After Cardiovascular Surgery: Incidence, Risk Factors and Interventions // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 911878.
200. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer // *Annu Rev Biomed Eng.* – 2007. – Vol. 9. – P. 121–167.
201. Wessel D.L. et al. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88. – No 5. – P. 2128–2138.

202. Wijeyesundera D.N. et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery // *Jama*. – 2007. – Vol. 297. – No 16. – P. 1801–1809.
203. Winterhalter M. et al. Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a prospective randomized trial // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2008. – Vol. 22. – No 3. – P. 406–413.
204. Wu V.C. et al. Long-term risk of coronary events after AKI // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2014. – Vol. 25. – No 3. – P. 595–605.
205. Wybraniec M.T. et al. Prediction of contrast-induced acute kidney injury by early post-procedural analysis of urinary biomarkers and intra-renal Doppler flow indices in patients undergoing coronary angiography // *J Interv Cardiol*. – 2017. – Vol. 30. – No 5. – P. 465–472.
206. Xiao S. et al. Uremic levels of urea inhibit L-arginine transport in cultured endothelial cells // *American Journal of Physiology–Renal Physiology*. – 2001. – Vol. 280. – No 6. – P. 989–995.
207. Xiao S., Schmidt R.J., Baylis C. Plasma from ESRD patients inhibits nitric oxide synthase activity in cultured human and bovine endothelial cells // *Acta physiologica scandinavica*. – 2000. – Vol. 168. – No 1. – P. 175–179.
208. Xin C. et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery // *Ren Fail*. – 2008. – Vol. 30. – No 9. – P. 904–913.
209. Yamashita J. et al. Role of nitric oxide in the renal protective effects of ischemic preconditioning // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2003. – Vol. 42. – No 3. – P. 419–427.
210. Yamasawa H. et al. Endothelial nitric oxide contributes to the renal protective effects of ischemic preconditioning // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2005. – Vol. 312. – No 1. – P. 153–159.

211. Yan Y. et al. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis // *Nitric Oxide*. – 2024. – Vol. 146. – P. 64-74.

212. Yang L. et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney // *J Clin Invest*. – 2015. – Vol. 125. – No 4. – P. 1620–1636.

213. Yu B. et al. Inhaled nitric oxide // *British journal of pharmacology*. – 2019. – Vol. 176. – No 2.– P. 246–255.

214. Zarbock A. et al. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury by implementing the KDIGO guidelines in high-risk patients identified by biomarkers: The PrevAKI-multicenter randomized controlled trial // *Anesthesia & Analgesia*. – 2021. – Vol. 133. – No 2. – P. 292–302.