

Чурилина Елена Александровна

ЗАЩИТА ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПУТЕМ  
ДОНАЦИИ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ДУГЕ АОРТЫ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в отделении сердечно-сосудистой хирургии  
научно-исследовательского института кардиологии - филиала Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский  
центр Российской академии наук»

Научный руководитель д-р мед. наук Подоксенов Юрий Кириллович

Официальные оппоненты:

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

**Баутин Андрей Евгеньевич**, д-р мед. наук, профессор (Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург), заведующий научно-  
исследовательской лабораторией анестезиологии, реаниматологии и перфузиологии.

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится **28.01.2026** года в 10.00 часов на заседании диссертационного  
совета 21.1.027.01 (Д 208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

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

e-mail: [dissovet@meshalkin.ru](mailto:dissovet@meshalkin.ru)

[http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

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

и на сайте [http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года

Ученый секретарь совета

21.1.027.01 (Д 208.063.01)

д-р мед. наук

Афанасьев Александр Владимирович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность работы

Аневризма аорты на сегодняшний день занимает второе место по частоте встречаемости после атеросклеротического поражения. Частота встречаемости аневризмы грудной аорты составляет 5–10 случаев на 100 тыс. населения в год, а частота разрывов аневризм грудного отдела аорты достигает 20%. Единственным радикальным методом лечения пациентов с аневризмой и расслоением грудной аорты является хирургическое вмешательство [Isselbacher E.M. et al., 2022]. Операции на грудной аорте представляют наиболее трудоемкую техническую задачу для сердечно-сосудистых хирургов. Во многом это связано с необходимостью обеспечения бескровного операционного поля во время вмешательства, с этой целью выполняют пережатие ветвей дуги аорты (циркуляторный арест (ЦА)) в условиях умеренной гипотермии, что сопряжено с частыми неврологическими осложнениями [Di Bartolomeo R. et al., 2022] и органной дисфункцией в послеоперационном периоде. Применение методики искусственного кровообращения (ИК) с ЦА увеличивают риски послеоперационных осложнений, связанных с развитием ишемически-реперфузионных повреждений (ИРП) органов [Eltzschig H.K. et al., 2011].

Ишемия кишечника является одним из наиболее жизнеугрожающих состояний в клинической практике врача [Wang J. et al., 2021; Chen J. et al., 2022]. Одну из ключевых ролей в инициации ИРП играет ИК, которое ассоциировано с микроциркуляторными нарушениями, кишечной гипоперфузией, снижением барьерной функции слизистой кишечника, системным воспалением и гемолизом, что в совокупности может приводить к органной дисфункции [Wang Y.H., 2021; Li F. et al., 2024]. ИРП кишечника провоцирует развитие оксидативного стресса в кишечнике. Окислительная реакция, вызванная накоплением внутриклеточных активных форм кислорода (АФК), повреждает клетки, разрушает эпителиальный барьер кишечника и, в конечном итоге, вызывает гибель клеток с последующей транслокацией бактерий во внепросветные ткани, такие, как брыжеечные лимфатические узлы и экстраинтестинальные органы

[Isselbacher E.M. et al., 2022]. Системная воспалительная реакция запускает каскад реакций с высвобождением провоспалительных цитокинов и бактериальных эндотоксинов из реперфузионно-ишемизированной ткани кишечника, вызывая острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром [Yang Z. et al., 2018; Wang Y.H. et al., 2023]. На сегодняшний день считается, что желудочно-кишечная гипоперфузия играет ключевую роль в инициировании и/или сохранении критического состояния у больного. Проблема периоперационной защиты органов спланхнической системы остается крайне актуальной.

Оксид азота (NO) обладает плюрипотентными свойствами, он поддерживает вазодилатацию, регулирует кровоток и контролирует базальное артериальное давление [Kamenshchikov N.O. et al., 2023]. Синтезируясь и поглощаясь эритроцитами, NO оказывает влияние на их деформируемость [Реброва Т.Ю. и др., 2023; LoBue A. et al., 2023]. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) NO участвует в модуляции тонуса гладкой мускулатуры, регуляции секреции кислоты и желудочной слизи, поддержании кровотока слизистой оболочки желудка [Lanas A., 2008]. NO оказывает кардиопротективные и нефропротективные свойства, но влияние на кишечник не исследовалось. Убедительно показано, что истощение запасов NO приводит к каскаду системных нарушений в организме [Пичугин В.В. и др., 2021]. Во время кардиохирургических операций с ИК возникает дефицит эндогенного NO, связано это с механическим повреждением клеток крови в системе насосов и магистралей аппарата ИК (АИК) и гемолизом, что приводит к повышению концентрации свободного гемоглобина в плазме, который, в свою очередь, снижает уровень внутрисосудистого NO, нарушает его системный метаболизм [Баутин А.Е. и др., 2024; Пичугин В.В. и др., 2021]. В результате снижения микроциркуляторной биодоступности NO нарушается деформируемость эритроцитов, как следствие, возникает нарушение доставки кислорода и питательных веществ через микрососудистые русла. Возможно, что экзогенный NO способен уменьшать нарушения метаболического тканевого гомеостаза, улучшать деформируемость эритроцитов, улучшать кровоток, сохранять барьерную функцию кишечника и снижать степень повреждения кишечника во время ишемии-реперфузии. За счет этого NO сможет профилактировать кишечно-

ассоциированные осложнения и приводить к сокращению числа послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных в условиях ИК и ЦА, и улучшать результаты кардиохирургических вмешательств.

### **Степень разработанности темы диссертации**

На сегодняшний день были изучены кардиопротективные и нефропротективные свойства NO. Проведен ряд метаанализов для оценки влияния экзогенного NO на частоту острого почечного повреждения (ОПП) у кардиохирургических пациентов, которым были проведены операции с ИК [Abouzid M. et al., 2023; Elnaiem W. et al., 2023; Yan Y. et al., 2024].

Были проведены исследования с применением периоперационной доставки NO в контур аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ИК в концентрации 80 ppm, где было убедительно показано, что данная методика снижает частоту ОПП и легочные осложнения, а также снижает концентрацию маркеров повреждения миокарда и почек [Каменщиков Н.О. и др., 2020; Кравченко И.В. и др., 2024; Kamenshchikov N.O. et al., 2023]. Но нет ни одного подобного исследования влияния NO на органы ЖКТ, особенно в когорте кардиохирургических пациентов, которым была бы проведена операция с применением методик ИК и ЦА.

Установлено, что одним из защитных механизмов NO во время операций с ИК и ЦА является его способность в условиях локальной гипоксии вызывать вазодилатацию и снабжать местно ткани кислородом [Taylor C.T. et al., 2010]. По данным исследованиям было выявлено, что NO не только контролирует локальный кровоток и биодоступность O<sub>2</sub>, но и реагирует на снижение доступности кислорода посредством взаимодействия с путем гипоксии-индуцируемого фактора [Foster M.W. et al., 2003].

Согласно немногочисленным исследованиям влияния NO на органы ЖКТ введение экзогенного NO способствует защите слизистой оболочки и гепатоцитов во время ишемии-реперфузии. Защитные эффекты проявляют себя на разных уровнях — это поддержание кровотока, ингибирование адгезии тромбоцитов и лейкоцитов и/или их агрегации в сосудистой системе, снижение реактивности тучных клеток и

модуляция окислительного стресса [Kolios G. et al., 2004; Li H. et al., 2025]. Подобные эффекты NO представляются перспективными в качестве защиты органов ЖКТ при операциях на восходящем отделе и дуге аорты.

### **Цель исследования**

Оценить интестинопротективную эффективность периоперационной донации оксида азота в концентрации 80 ppm у пациентов при операциях на дуге аорты в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста.

### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние оксида азота в концентрации 80 ppm на биохимические, морфологические и клинические показатели функции кишечника, а также уточнить механизм органопротективных эффектов оксида азота на основании изучения показателей деформируемости эритроцитов в основной (NO) и контрольной группах при моделировании операции на дуге аорты в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста в эксперименте.

2. На основании биохимических показателей оценить степень повреждения органов желудочно-кишечного тракта у пациентов в основной (NO) и контрольной группах.

3. Оценить динамику клинических показателей и оценить функцию желудочно-кишечного тракта у пациентов в основной (NO) и контрольной группах.

4. Дать сравнительную оценку особенностей послеоперационного периода у пациентов в основной (NO) и контрольной группах.

### **Научная новизна исследования**

Впервые:

1) проведена оценка влияния доставки оксида азота в концентрации 80 ppm на степень выраженности ишемически-реперфузионного повреждения кишечника на

основании биохимических и морфометрических данных при моделировании операции в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста;

2) уточнен механизм органопротективных эффектов оксида азота на основании изучения показателей деформируемости эритроцитов;

3) выполнена оценка влияния экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm на частоту и степень интестинального повреждения при операциях на дуге аорты;

4) доказана эффективность оксида азота в концентрации 80 ppm в качестве метода интестинопрофилактики при операциях на дуге аорты.

### **Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами**

В настоящее время не было ни одного крупного исследования влияния NO на органы ЖКТ. Его органопротективные свойства были изучены и подтверждены лишь на таких органах, как почки, легкие и сердце [Каменщиков Н.О. и др., 2020; Кравченко И.В. и др., 2024; Пичугин В.В. и др., 2024; Баутин А.Е. и др., 2024].

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании интестинальной протекции путем применения экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при операциях на дуге арты в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста.

Разработана и внедрена в клиническую практику технология интестинопротекции путем донации оксида азота в концентрации 80 ppm в хирургии дуги аорты.

Снижена частота интестинальных осложнений в послеоперационном периоде и улучшены результаты хирургического лечения больных с аневризмой дуги аорты, оперированных в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста.



## Методология и методы диссертационного исследования

При анализе литературных данных было выявлено, что в хирургии аорты акцент по защите органов делается только на головном мозге, сердце и почках. В хирургии аорты защита органов ЖКТ представляется технически сложной задачей, так как методика ЦА подразумевает безперфузионный период дистальных органов, гипоперфузию и гипотермию. Но поскольку периоперационная доставка NO в концентрации 80 ppm снижает кардиальные и почечные осложнения, то наличие у него интестинопротективной эффективности представляется вполне вероятным.

Исследование применения NO в концентрации 80 ppm для защиты кишечника в кардиохирургии состояло из 2 частей: экспериментальной и клинической.

Экспериментальное исследование проводили на баранах Алтайской породы, n=24. Все бараны были разделены на 4 группы по 6 животных: «ИК» и «ИК+NO», «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO». В группах с NO («ИК+NO», «ИК+ЦА+NO») доставку осуществляли в контур аппарата ИВЛ и в контур АИК в концентрации 80 ppm. В группах без NO («ИК», «ИК+ЦА») выполняли стандартную методику проведения ИВЛ и ИК по протоколу, регламентированному текущими клиническими рекомендациями.

Во время эксперимента для доставки и мониторинга NO/NO<sub>2</sub> использовали аппарат установки плазмохимического синтеза оксида азота АИТ-NO-01 («Тианокс») производства РФЯЦ-ВНИИЭФ (предприятие Госкорпорации «Росатом»), Россия.

Конечными точками экспериментального исследования стали: темп дефекации (г/ч), маркер повреждения кишечника i-FABP, коэффициенты микровязкости и полярности мембран эритроцитов в области липид-липидных и белок-липидных контактов, морфологические и морфометрические данные биоптата тонкой кишки, тканевая концентрация аденозинтрифосфата (АТФ) и лактата в биоптате тонкой кишки.

В клиническое исследование были включены 62 пациента с аневризмой восходящего отдела и дуги аорты, которым была проведена плановая операция на восходящем отделе и дуге аорты в условиях ИК и ЦА.



Критерии включения: плановая операция на восходящем отделе и дуге аорты, добровольное информированное согласие пациента в письменной форме.

Критерии невключения в исследование: онкологические заболевания со стороны ЖКТ из анамнеза, резекция кишки и/или ушивание язв по поводу перфорации язвы, выраженный атеросклероз мезентеральных сосудов и чревного ствола по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)  $> 50\%$ , критическое состояние до оперативного вмешательства, диссекция аорты, метгемоглобинемия (врожденная или приобретенная), геморрагический диатез, внутричерепное кровоизлияние, тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV).

Критерии исключения: массивные кровотечения и гемотрансфузии, анафилактический шок, продленное ИК и потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в периоперационном периоде.

Все больные были разделены на 2 равные группы по 31 пациенту. В группе NO выполняли периоперационную доставку NO в концентрации 80 ppm. В контрольной группе осуществляли унифицированную методику проведения анестезиологического обеспечения операции с ИК и ЦА без доставки NO.

Доставку NO осуществляли сразу после интубации трахеи в контур наркозно-дыхательного аппарата, далее после начала ИК в контур АИК до инициации ЦА. После завершения ЦА возобновляли доставку NO в контур ИК. После отлучения от ИК доставку NO продолжали в контур наркозно-дыхательного аппарата в концентрации 80 ppm и далее в течение 6 ч после операции в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) через контур аппарата ИВЛ. Максимально допустимой концентрацией  $\text{NO}_2$  в группе NO считали 3 ppm.

Первичной конечной точкой в клинической части стала концентрация i-FABP (нг/мл). Вторичными конечными точками были: концентрация креатинина (мкмоль/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (ед/л), общего билирубина (мкмоль/л), альбумина (г/л), время восстановления стула (сут), частота кишечной недостаточности, частота послеоперационных осложнений, шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) для оценки органной недостаточности,

риска смертности и сепсиса у пациентов в ОРИТ, длительность пребывания пациентов в ОРИТ и стационаре (сут).

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Донация экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при моделировании операции в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста в эксперименте сопровождается уменьшением морфологических признаков повреждения кишечника, улучшением функционального состояния кишечника, снижением экспрессии биомаркера повреждения кишечника, оптимизацией энергетического обмена, а также положительно влияет на структурную организацию мембран эритроцитов, нормализуя их способность к деформируемости.

2. Периоперационная экзогенная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm снижает уровни биомаркера повреждения кишечника, у пациентов в послеоперационном периоде.

3. Периоперационная экзогенная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm улучшает функциональное состояние кишечника в послеоперационном периоде.

4. Предложенная методика интестинопротекции в хирургии аорты ассоциирована со значимым снижением количества послеоперационных осложнений и улучшением послеоперационных исходов.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достаточная статистическая мощность исследования (90% для первичной конечной точки), высокие методический и методологический уровни выполненной работы свидетельствуют о достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских конференциях:

- Четвертый всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск – 2023);
- Научно-практическая конференция «Персистирующая полиорганная недостаточность: теория и практика» (Кемерово – 2023);
- Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023) XXI Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербурге – 2023);
- XXIX Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва – 2023);
- XXI Всероссийская научно-образовательная конференция «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик – 2024);
- Всероссийская научно-практическая конференция «Прогнозирование и профилактика Осложнений в кардиохирургии», к 115-летию со дня рождения академика Б.А.Королева (Нижний Новгород – 2024);
- IX Всероссийский молодежный научный форум «Наука будущего — Наука молодых» (Самара – 2024);
- Всероссийская научно-практическая конференция «Технологии применения оксида азота в медицине. Современное состояние и перспективы развития. РосНокс–2024», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург – 2024);
- Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024) / Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург – 2024);
- Международный форум по респираторной поддержке (Красноярск – 2024).

### **Личный вклад автора**

При выполнении данной работы автор участвовал в разработке концепции и дизайна исследования. Лично принимал участие в экспериментальной части исследования — подготовке животных, анестезиологическом обеспечении, заборе материала для исследований. Участвовал в отборе, проведении анестезиологического обеспечения и исследовании 62 пациентов, которым была проведена плановая операция на дуге аорты в условиях ИК и ЦА. Автор лично проводил наблюдение и обследование пациентов в раннем послеоперационном периоде, вел необходимую

электронную документацию, провел анализ и интерпретацию полученных результатов, опубликовал основные положения, выводы диссертации.

### **Структура и объем диссертации**

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и содержит 12 таблиц и 8 рисунков.

Указатель использованной литературы содержит перечень из 23 отечественных и 184 зарубежных источников.

### **Внедрение результатов исследования**

Периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при операциях на дуге аорты в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста внедрена в клиническую практику отдела сердечно-сосудистой хирургии научно-исследовательский институт кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ).

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа представляет результаты одноцентрового проспективного рандомизированного контролируемого исследования применения оксида азота в концентрации 80 ppm для защиты кишечника в кардиохирургии.

Работа состояла из 2 частей: экспериментальной и клинической.

Объектом экспериментального исследования были бараны Алтайской породы массой 30–34 кг,  $n = 24$ . Экспериментальные животные были разделены на 4 группы по 6 баранов: «ИК» и «ИК+NO», «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO». В группах с NO («ИК+NO» и «ИК+ЦА+NO») доставку осуществляли в контур аппарата ИВЛ и в контур экстракорпоральной циркуляции в концентрации 80 ppm. В группах без доставки NO («ИК» и «ИК+ЦА») осуществляли стандартную методику проведения ИВЛ, ИК и ЦА по протоколу, регламентированному текущими клиническими рекомендациями.

Конечные точки экспериментального исследования: темп дефекации (г/ч), маркер ишемии кишечника i-FABP, коэффициенты микровязкости и полярности мембран эритроцитов в области липид-липидных и белок-липидных контактов, морфологические и морфометрические данные биоптата тонкой кишки, тканевая концентрация АТФ и лактата в биоптате тонкой кишки.

В исследование было включено 62 пациента с аневризмой восходящего отдела и дуги аорты, которым была проведена плановая операция на дуге аорты в условиях ИК и ЦА за период 2022–2024 гг.

Критерии включения: плановая операция на восходящем отделе и дуге аорты, добровольное информированное согласие пациента в письменной форме.

Критерии невключения в исследование: онкологические заболевания со стороны ЖКТ из анамнеза, резекции кишки и/или ушивание язв по поводу перфорации язв, атеросклероз мезентеральных сосудов и чревного ствола по данным МСКТ более 50%, критическое состояние до оперативного вмешательства, диссекция аорты, метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная), геморрагический диатез, внутричерепное кровоизлияние, тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV).

Критерии исключения: периоперационные массивные кровотечения и гемотрансфузии, анафилактический шок, продленное ИК и потребность в ЭКМО в периоперационном периоде.

Первичная конечная точка: концентрация i-FABP (пг/мл). Вторичные конечные точки: частота кишечной недостаточности, время восстановления стула (сут), концентрация креатинина (мкмоль/л), АЛТ (ед/л), АСТ (ед/л), общего билирубина

(мкмоль/л), альбумина (г/л), частота послеоперационных осложнений, шкала SOFA для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в ОРИТ, длительность пребывания в ОРИТ и стационаре (сут).

Ишемию кишечника оценивали на основании уровня концентрации маркера i-FAVR на этапах: исходно, 20 мин после ИК, 4 ч после операции, 1 сут после операции.

В послеоперационном периоде всем пациентам ежедневно клинически, инструментально и лабораторными методами оценивали функцию ЖКТ. Нарушения со стороны органов ЖКТ оценивали на основании биохимических показателей креатинина, АЛТ, АСТ, общего билирубина, альбумина, взятых до операции и на 1 сут после операции.

Кишечную недостаточность диагностировали в соответствии с рекомендациями Европейского общества по проблемам с брюшной полостью (ESICM), а также классификации клинических конечных точек, сформированной Международной исследовательской группой по хирургии дуги аорты [Reintam Blaser A. et al., 2012; Yan T.D. et al., 2014]. Кишечную недостаточность делили на 4 степени тяжести согласно клиническим рекомендациям.

1 степень кишечной недостаточности: снижение моторики кишечника, тошнота/рвота, вздутие, боли в животе < 48 ч, без применения прокинетики.

2 степень кишечной недостаточности: отсутствие перистальтики, парез кишечника, вздутие, напряженность живота, боль, внутрибрюшная гипертензия 1 ст., диарея, задержка стула 48–72 ч, потребность в прокинетики, стимуляции стула.

3 степень кишечной недостаточности: парез кишечника > 72 ч, кишечная непроходимость, отсутствие стула, напряженный живот, потребность в энтеральном питании, неусвояемость пищи, сброс по зонду, кровь в стуле, желудочно-кишечное кровотечение, повышение лактата и нарастание ацидоза, потребность в лекарственной коррекции без хирургического вмешательства.

4 степень кишечной недостаточности: острый живот, ишемия кишечника, требующая хирургического вмешательства.

Степень присваивали на основании наличия одного или нескольких критериев. Перистальтику петель кишечника оценивали аускультативно через переднюю

брюшную стенку и с помощью ультразвукового исследования кишечника. С помощью УЗИ оценивали по стандартной методике состояние органов брюшной полости, определяли наличие свободной жидкости, осматривали забрюшинное пространство.

Функциональное состояние кишечника оценивали на основании времени восстановления стула (сутки после операции).

Для оценки влияния NO на клинические исходы в послеоперационном периоде были проанализированы дополнительно длительность ИВЛ, частота повторного перевода пациентов в ОРИТ, шкала SOFA, летальные исходы.

Шкалу SOFA подсчитывали через 24 ч после операции на основании суммы баллов шести показателей мультиорганной недостаточности:

1. Дыхательная система ( $PaO_2 / FiO_2$  (мм рт. ст.))
  - $> 400$  - 0
  - $< 400$  - 1
  - $< 300$  - 2
  - $< 200$  с респираторной поддержкой - 3
  - $< 100$  с респираторной поддержкой - 4
2. Нервная система (Шкала комы Глазго)
  - 15 - 0
  - 13–14 - 1
  - 10–12 - 2
  - 6–9 - 3
  - $< 6$  - 4
3. Сердечно-сосудистая система (среднее артериальное давление или потребность в введении вазопрессоров)
  - Среднее артериальное давление  $> 70$  мм рт. ст. - 0
  - Среднее артериальное давление  $< 70$  мм рт. ст. - 1
  - Дофамин  $\leq 5$  мкг/кг/мин или добутамин (любая доза) - 2
  - Дофамин  $> 5$  мкг/кг/мин или адреналин  $\leq 0,1$  мкг/кг/мин или норадреналин  $\leq 0,1$  мкг/кг/мин - 3



- Дофамин > 15 мкг/кг/мин или адреналин > 0,1 мкг/кг/мин или норадреналин > 0,1 мкг/кг/мин - 4
- 4. Печень (билирубин (мкмоль/л))
  - < 20 - 0
  - 20–32 - 1
  - 33–101 - 2
  - 102–204 - 3
  - > 204 - 4
- 5. Коагуляция (тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ))
  - > 150 - 0
  - < 150 - 1
  - < 100 - 2
  - < 50 - 3
  - < 20 - 4
- 6. Почки (креатинин (мкмоль/л))
  - < 110 - 0
  - 110–170 - 1
  - 171–299 - 2
  - 300–440 (или суточный диурез < 500 мл/сутки) - 3
  - > 440; суточный диурез < 200 мл/сутки - 4

В основной группе осуществляли периоперационную доставку NO в концентрации 80 ppm сразу после интубации трахеи, далее после начала ИК в контур экстракорпоральной циркуляции до инициации ЦА. На период ЦА доставка NO прекращалась. После завершения ЦА возобновляли доставку NO в контур ИК. После отлучения от ИК доставку NO продолжали в контур наркозно-дыхательного аппарата в концентрации 80 ppm и далее в течение 6 ч после операции в контур аппарата ИВЛ. Если пациент был экстубирован раньше, чем через 6 ч, то подачу NO прекращали. Доставку и мониторинг NO/NO<sub>2</sub> осуществляли с помощью образца установки

плазмохимического синтеза NO АИТ-NO-01 («Tianox», РФЯЦ-ВНИИЭФ, предприятие Госкорпорации «Росатом», Саров, Россия).

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

Данные по клинико-демографическим показателям пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-демографические показатели

| Показатели                                  |                | Группа NO,<br>n=31 | Контрольная<br>группа, n=31 | p     |
|---------------------------------------------|----------------|--------------------|-----------------------------|-------|
| Возраст, лет, Me [Q1; Q3]                   |                | 62 [54; 67]        | 66 [57; 70]                 | 0,215 |
| Пол                                         | Мужчины, n (%) | 19 (61,3)          | 23 (74,2)                   | 0,416 |
|                                             | Женщины, n (%) | 12 (38,7)          | 8 (25,8)                    |       |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M±SD |                | 28,91 ± 4,93       | 28,99 ± 5,08                | 0,949 |
| Курение, n (%)                              |                | 10 (32,3)          | 15 (48,4)                   | 0,300 |
| ФВ ЛЖ, %, Me [Q1; Q3]                       |                | 63 [59; 67]        | 64 [61; 68]                 | 0,379 |
| СД 2 типа, n (%)                            |                | 5 (16,1)           | 1 (3,2)                     | 0,195 |
| НРС, n (%)                                  |                | 11 (35,5)          | 11 (35,5)                   | 1     |
| СН ФК I, n (%)                              |                | 5 (16,1)           | 6 (19,4)                    | 0,611 |
| СН ФК II, n (%)                             |                | 8 (25,8)           | 8 (25,8)                    |       |
| СН ФК III, n (%)                            |                | 0(0,0)             | 2 (6,5)                     |       |
| ГБ, n (%)                                   |                | 24 (77,4)          | 27 (87,1)                   | 0,508 |
| ХБП С1, n (%)                               |                | 9 (29)             | 9 (29)                      | 0,624 |
| ХБП С2, n (%)                               |                | 18 (58,1)          | 15 (48,4)                   |       |
| ХБП С3а, n (%)                              |                | 4 (12,9)           | 7 (22,6)                    |       |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , M±SD      |                | 78,94 ± 15,52      | 75,08 ± 17,7                | 0,365 |

Продолжение таблицы 1

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |           |           |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Заболевания ЖКТ, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 18 (58,1) | 19 (61,3) | 1     |
| Эрозии и язвы ЖКТ (были), n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9 (29)    | 6 (19,4)  | 0,554 |
| Лечение гастрита из анамнеза, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 15 (48,4) | 16 (51,6) | 1     |
| Удаление полипов и дивертикулов, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 (3,2)   | 5 (16,1)  | 0,195 |
| ЖКБ и холециститы из анамнеза, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4 (12,9)  | 5 (16,1)  | 1     |
| Операции ЖКТ, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 8 (25,8)  | 11 (35,5) | 0,582 |
| ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; СД - Сахарный диабет; НРС - нарушения ритма сердца; СН ФК - стенокардия напряжения, функциональный класс; ГБ - гипертоническая болезнь; ХБП - хроническая болезнь почек; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ЖКТ - желудочно-кишечный тракт; ЖКБ - желчекаменная болезнь. |           |           |       |

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам, хирургическому риску и по наличию сопутствующих заболеваний.

Данные о характеристиках интраоперационного периода представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика интраоперационного периода

| Показатели                                                                                                                                           | Группа NO,<br>n=31 | Контрольная<br>группа, n=31 | p     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|-------|
| Длительность ИК, мин, Me [Q1; Q3]                                                                                                                    | 143 [110; 182]     | 147 [130; 190]              | 0,218 |
| Время пережатия аорты, мин, M $\pm$ SD                                                                                                               | 112,53 $\pm$ 41,48 | 123 $\pm$ 40,06             | 0,333 |
| Длительность ЦА, мин, Me [Q1; Q3]                                                                                                                    | 19 [16; 21]        | 19 [17; 22]                 | 0,607 |
| Длительность операции, мин,<br>Me [Q1; Q3]                                                                                                           | 340 [280; 390]     | 360 [320; 410]              | 0,105 |
| Ср. АД до ИК, мм рт.ст., M $\pm$ SD                                                                                                                  | 76,26 $\pm$ 9,75   | 72,23 $\pm$ 6,71            | 0,063 |
| Ср. АД во время ИК, мм рт.ст., M $\pm$ SD                                                                                                            | 56,29 $\pm$ 6,89   | 53,35 $\pm$ 5,23            | 0,064 |
| Cell Saver, n (%)                                                                                                                                    | 5 (16,1)           | 7 (22,6)                    | 0,749 |
| ИК - искусственное кровообращение; ЦА - циркуляторный арест; Ср. АД - среднее артериальное давление; Cell Saver - аппарат для аутоотрансфузии крови. |                    |                             |       |

Все характеристики интраоперационного периода были в референсных значениях и не отличались между группами на разных этапах.

Статистический анализ данных проводили в программах STATISTICA 12 версия 12.0.0.0. (Tulsa, USA, корпорация StatSoft) и IBM SPSS Statistics (USA). Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. При описании количественных показателей использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) для показателей, имеющих нормальное распределение, или медиану (Me) и первый и третий квартили [Q1; Q3] при отсутствии нормального распределения показателей. Номинальные данные описывали как абсолютное количество (n) и процент (%). При решении задачи о сопряженных категориальных признаках использовали точный критерий Фишера, если не менее 25 % ожидаемых значений  $< 5$ , в других случаях применяли критерий  $\chi^2$  с поправкой непрерывности. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в 2 независимых группах использовали критерий Стьюдента для независимых групп при нормальном распределении показателя, а критерий Манна-Уитни при отсутствии нормальности распределения. При сравнении двух зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Для изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический метод Спирмена. Значения коэффициента корреляции  $r$  интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока. Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

Расчет размера выборки произвели после проведения пилотного исследования. В исследование было включено 14 пациентов, которым была проведена операция на дуге аорты в условиях ИК и ЦА, 7 из которых была выполнена доставка NO. В пилотном исследовании оценивали концентрацию i-FABP в двух группах на трех этапах: исходно, 20 мин после ИК и 4 ч после операции. По результатам исследования было выявлено, что концентрация i-FABP на этапе «4 ч после операции» в группе NO была статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой. На основании полученных результатов был произведен расчет размера выборки в

программе STATISTICA 10. При значении  $\alpha < 0,05$  и мощности Power goal 0,8 размер выборки составил  $n = 31$  per group ( $n = 62$  total).

## Полученные результаты и их обсуждение

### Результаты экспериментального исследования

Темп дефекации на этапе после ИК в группе «ИК+НО» был больше, чем в группе «ИК»,  $p = 0,046$ . В группе «ИК+ЦА+НО» темп дефекации на этапе после ИК был выше, чем в группе «ИК+ЦА», но не достиг статистически значимых значений,  $p = 0,086$  (Таблица 3).

Таблица 3 - Динамика темпа дефекации на этапах эксперимента

| Темп дефекации на этапах эксперимента в группах «ИК» и «ИК+НО»       |                    |                        |                           |       |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|---------------------------|-------|
| Показатели                                                           | Этапы эксперимента | Группа «ИК»,<br>n=6    | Группа «ИК+НО»,<br>n=6    | p     |
| Темп дефекации,<br>г/ч, M $\pm$ SD                                   | До ИК              | 133,5 $\pm$ 10,09      | 131,33 $\pm$ 8,01         | 0,689 |
|                                                                      | После ИК           | 45,0 $\pm$ 9,25        | 56,33 $\pm$ 8,04          | 0,046 |
|                                                                      | Через 1 ч после ИК | 3,16 $\pm$ 2,78        | 3,83 $\pm$ 2,31           | 0,661 |
| Темп дефекации на этапах эксперимента в группах «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+НО» |                    |                        |                           |       |
| Показатели                                                           | Этапы эксперимента | Группа<br>«ИК+ЦА», n=6 | Группа<br>«ИК+ЦА+НО», n=6 | p     |
| Темп дефекации,<br>г/ч, M $\pm$ SD                                   | До ИК              | 124,66 $\pm$ 8,26      | 132,16 $\pm$ 10,72        | 0,204 |
|                                                                      | После ИК           | 42,66 $\pm$ 9,91       | 52,166 $\pm$ 7,13         | 0,086 |
|                                                                      | Через 1 ч после ИК | 1,50 $\pm$ 1,76        | 3,00 $\pm$ 2,52           | 0,260 |

Концентрация i-FABP в группах «ИК+НО» и «ИК+ЦА+НО» на этапе после ИК при попарном сравнении была статистически значимо ниже, чем в группах «ИК», «ИК+ЦА»,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,033$  соответственно (Таблица 4).

Таблица 4 - Динамика уровня концентрации i-FABP на этапах эксперимента

| i-FABP на этапах эксперимента в группах «ИК» и «ИК+NO»       |                    |                        |                           |       |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|---------------------------|-------|
| Показатели                                                   | Этапы эксперимента | Группа «ИК»,<br>n=6    | Группа «ИК+NO»,<br>n=6    | p     |
| i-FABP, пг/мл,<br>M±SD                                       | До ИК              | 11,27±2,85             | 10,73±1,73                | 0,698 |
|                                                              | После ИК           | 62,79±14,79            | 33,23±10,38               | 0,002 |
| i-FABP на этапах эксперимента в группах «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO» |                    |                        |                           |       |
| Показатели                                                   | Этапы эксперимента | Группа<br>«ИК+ЦА», n=6 | Группа<br>«ИК+ЦА+NO», n=6 | p     |
| i-FABP, пг/мл,<br>M±SD                                       | До ИК              | 11,89±4,11             | 10,19±3,63                | 0,466 |
|                                                              | После ИК           | 60,42±9,24             | 43,41±14,13               | 0,033 |

Полученные результаты свидетельствуют о том, что экзогенная доставка NO во время ИК и ЦА приводит к улучшению функционального состояния кишечника и снижению концентрации маркера ишемии кишечника i-FABP.

Было выявлено, что темп дефекации был больше в группах с NO, чем в группах без NO, что свидетельствует о лучшей эвакуаторной функции кишечника.

Об ишемически-реперфузионном повреждении кишечника свидетельствовал маркер i-FABP. Он является высокоспецифичным маркером, который высвобождается в системный кровоток из поврежденных зрелых эритроцитов при их гибели и разрыве [Rehman N. et al., 2025]. В эксперименте с помощью i-FABP было показано, что во время ИК и ЦА в группах, которым осуществлялась доставка NO, повреждение кишечника было менее выражено. Полученные результаты укладываются в концепцию влияния NO на кровоток в спланхнической системе, поскольку NO является важным сосудорасширяющим фактором, играющим центральную роль в регуляции перфузии органов [Ackland G. et al., 2000; Mukhtar A. et al., 2020]. В других исследованиях уровня i-FABP уже было доказано, что во время гемолиза высвобождение свободного гемоглобина вызывает внутрисосудистое поглощение оксида азота, что приводило к нарушению перфузии

Отмечено снижение КПБЛК в сравнении с исходными значениями в группе «ИК+ЦА» на этапе после отлучения от ИК,  $p = 0,041$ . В группе «ИК+ЦА+НО» не выявлено изменений в показателях КПБЛК на этапах эксперимента (Таблица 5).

Таблица 5 - Показатели коэффициента микровязкости и полярности мембран эритроцитов на этапах наблюдения

| Коэффициент микровязкости и полярности мембран эритроцитов на этапах наблюдения в группах «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+NO» |                       |                      |       |                        |       |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------|------------------------|-------|-------|
| Показатели                                                                                                     | Этапы эксперимента    | Группа «ИК+ЦА», n=6  | p1    | Группа «ИК+ЦА+NO», n=6 | p2    | p3    |
| КМЛЛ, Ме [Q1; Q3]                                                                                              | До начала ИК          | 0,31<br>[0,22; 0,35] | 0,683 | 0,3<br>[0,28; 0,37]    | 0,221 | 0,936 |
|                                                                                                                | После отлучения от ИК | 0,26<br>[0,24; 0,33] |       | 0,26<br>[0,25; 0,27]   |       | 0,810 |
| КМБЛК, Ме [Q1; Q3]                                                                                             | До начала ИК          | 0,4<br>[0,34; 0,45]  | 0,04  | 0,4<br>[0,31; 0,42]    | 0,683 | 0,810 |
|                                                                                                                | После отлучения от ИК | 0,25<br>[0,23; 0,27] |       | 0,39<br>[0,35; 0,43]   |       | 0,02  |
| КПЛЛК, Ме [Q1; Q3]                                                                                             | До начала ИК          | 1,04<br>[1,03; 1,01] | 0,682 | 1,03<br>[1,03; 1,07]   | 0,683 | 0,810 |
|                                                                                                                | После отлучения от ИК | 1,05<br>[1,04; 1,06] |       | 1,04<br>[1,04; 1,06]   |       | 0,689 |
| КПБЛК, Ме [Q1; Q3]                                                                                             | До начала ИК          | 4,5<br>[3,77; 5,73]  | 0,041 | 4,34<br>[3,86; 5,53]   | 0,220 | 0,810 |
|                                                                                                                | После отлучения от ИК | 3,02<br>[2,36; 3,27] |       | 4,5<br>[4,02; 5,16]    |       | 0,005 |

p1 – между этапами до начала и после отлучения от ИК; p2 – между этапами до начала и после отлучения от ИК; p3 – между группами; КМЛЛК – коэффициент микровязкости липид-липидных контактов; КМБЛК – коэффициент микровязкости белок-липидных контактов; КПЛЛК – коэффициент полярности липид-липидных контактов; КПБЛК – коэффициентов полярности белок-липидных контактов.

Для того, чтобы выявить возможные субклеточные механизмы влияния NO, были оценены показатели полярности и микровязкости мембран эритроцитов, которые характеризуют их способность деформироваться. Деформируемость эритроцита — это его способность проходить через узкие капилляры микроциркуляторного русла, обеспечивая тем самым нормальное кровообращение и улучшение доставки газов к тканям [Kobayashi J. et al., 2022; Mahdi A. et al., 2021]. Деформируемость зависит от формы клетки, вязкости цитоплазмы и механических свойств мембраны. Мембрана эритроцита, как и любой другой клетки, представляет собой липидный бислой с асимметрично встроенными белками. Липидный бислой и цитоскелет эритроцитов оказывают влияние на механические свойства мембран, а вязкость и эластичность оказывают влияние на физические свойства скелета мембраны. Липиды мембраны обеспечивают проницаемость и нормальное функционирование всех структур за счёт регуляции подвижности и активности внутри мембранных белков. Катаболизм липидов мембран неферментативный, поэтому повреждение и разрушение липидов происходит в реакциях перекисного окисления липидов [Porro B. et al., 2021]. И именно повышенное образование АФК при превышении порога детоксицирующего защитного эффекта приводит к запуску непрекращающегося перекисного окисления липидов. Этот процесс может запускаться, в том числе, ИК и гипотермическим ЦА, повреждая клетку. АФК проникают в толщу гидрофобного липидного слоя мембраны эритроцита и вступают в реакцию с полиненасыщенными жирными кислотами, образуя липидные радикалы, которые вступают в реакцию с растворенным в среде молекулярным кислородом с образованием радикала липоперекиси. При повреждении антиоксидантной системы во время ишемии-реперфузии радикалы продолжают образовываться, усугубляя перекисное окисление липидов. В результате происходит деструкция липидного бислоя, повышается его микровязкость, сокращается площадь белок-липидных контактов, изменяется мембранная проницаемость и поверхностный заряд, нарушается механическое и функциональное состояние мембраны эритроцита [Kobayashi J. et al., 2022; Porro B. et al., 2021]. Повреждение липидно-белкового компонента мембраны приводит к нарушению деформируемости эритроцитов, к снижению его способности проникать в мелкие капилляры и осуществлять диффузию



газов и, как следствие, к тканевой гипоксии [Mahdi A. et al., 2021; Porro B. et al., 2021]. Так как неполярные вещества способны проникать сквозь мембрану эритроцита, NO легко проникает сквозь мембрану и за счет диффузии покидает ее. Возможно, NO в условиях усиленного окислительного стресса, спровоцированного ишемией-реперфузией, может предотвращать активное образование АФК и перекисное окисление липидов, снижая повреждение мембранных структур свободными радикалами [Diederich L. et al., 2018; Porro B. et al., 2021]. Данный эксперимент продемонстрировал, что во время ИК и ЦА деформируемость эритроцитов ухудшается. Напротив, в группах с NO эритроциты практически не подверглись структурным изменениям. Полученные данные также согласуются с исследованием Melek Bor-Kucukatay с соавторами, где было показано, что NO является важным фактором механического поведения эритроцитов и выполняет регулирующую роль в нормальной деформируемости эритроцитов, улучшая перфузию органов [Bor-Kucukatay M. et al., 2003; Diederich L. et al., 2018].

При микроскопической оценке структуры стенки тонкой кишки у экспериментальных животных в группах «ИК» и «ИК+ЦА» были найдены признаки повреждения клеточных структур (Рисунок 1, 2).

В группе «ИК» выражен общий отёк всех оболочек тонкой кишки. Выраженная гиперемия капилляров кишечных ворсинок, подслизистых и межмышечных нервных сплетений, венозное полнокровие сосудов подслизистой оболочки (Рисунок 1А).

В группе «ИК+NO» все оболочки тонкой кишки имеют обычный вид. Центральный лимфатический капилляр кишечных ворсинок во всех отделах кишки расширен в верхней трети, из-за чего сами кишечные ворсинки имеют булавообразный вид. Заметна умеренная гиперемия сосудов подслизистой оболочки (Рисунок 1Б).

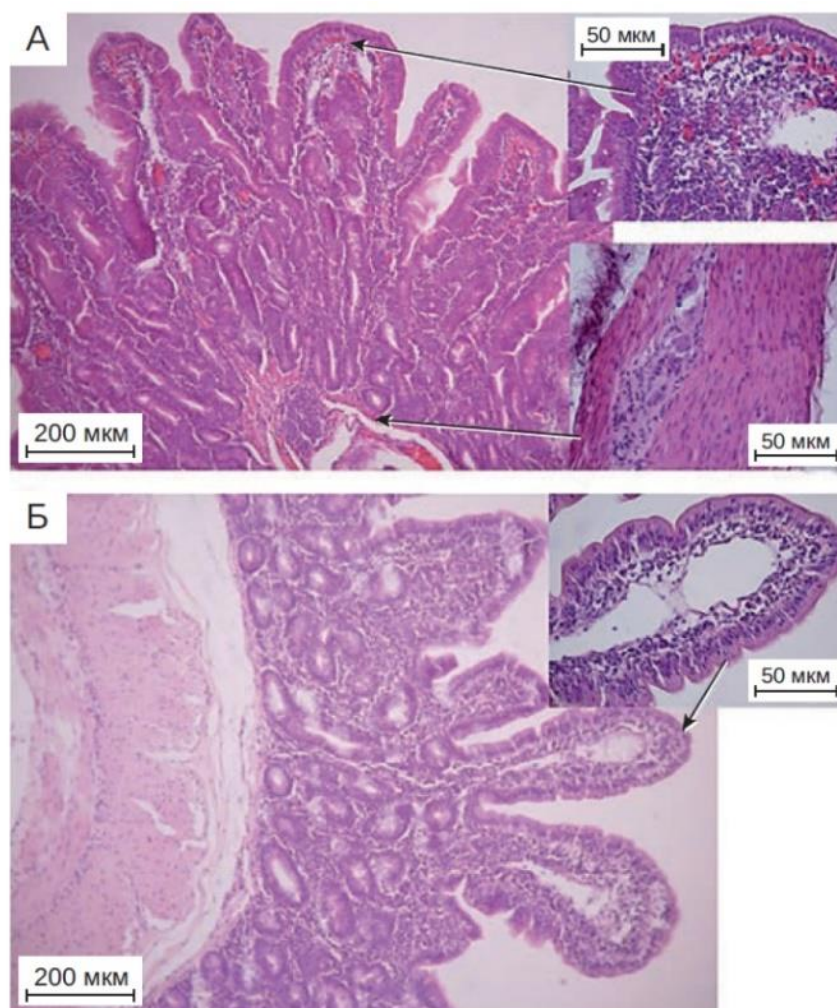


Рисунок 1 - Гистологические картины фрагментов тонкой кишки ( $\times 200$ ,  $\times 50$ ), окраска гематоксилином и эозином в группах: А) «ИК»; В) «ИК+NO»

В группе «ИК+ЦА» просвет тонкой кишки заполнен слущенными эпителиоцитами и единичными круглоядерными клетками. Кишечные ворсинки некротизированы, кишечные крипты сохранены, инфильтрированы круглоядерными клетками. Выражен общий отёк всех оболочек тонкой кишки (Рисунок 2А).

В группе «ИК+ЦА+NO» отмечается умеренная гиперемия сосудов подслизистой оболочки. Кишечные ворсинки некротизированы, кишечные крипты сохранены, инфильтрированы круглоядерными клетками. Выражен общий отёк всех оболочек тонкой кишки (Рисунок 2Б).

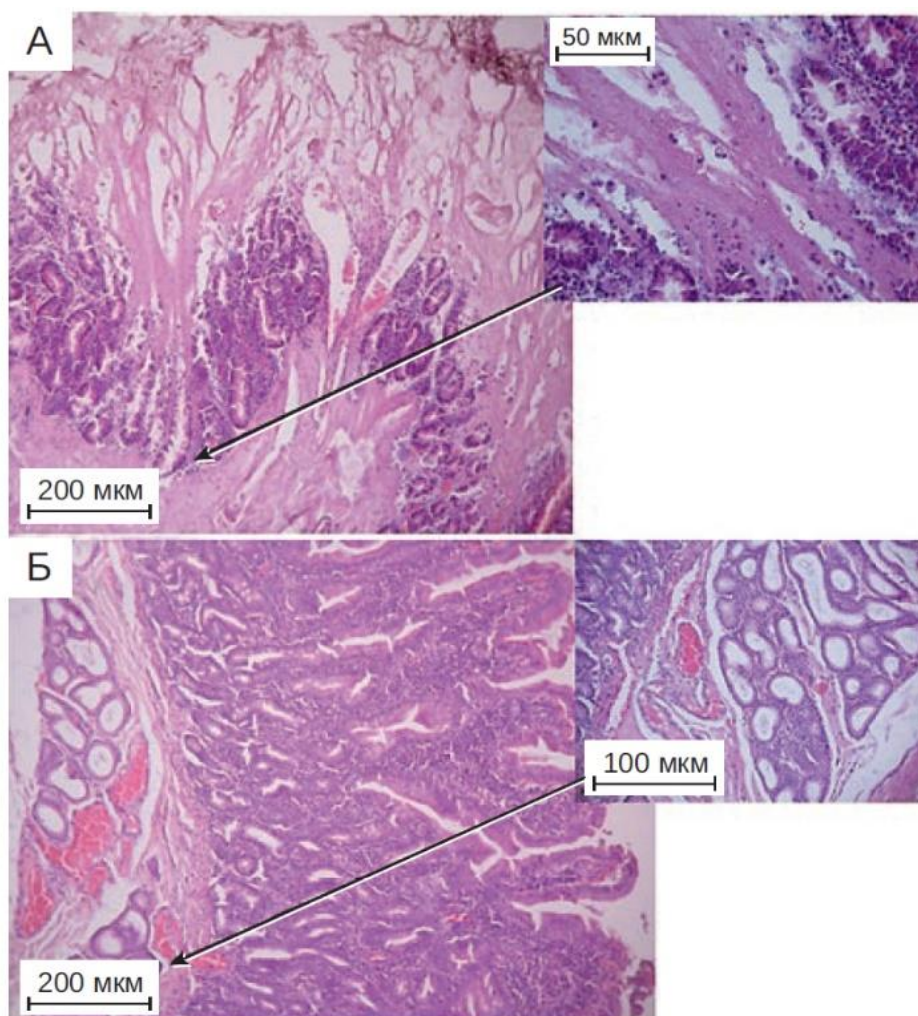


Рисунок 2 - Гистологические картины фрагментов тонкой кишки ( $\times 200$ ,  $\times 100$ ,  $\times 50$ ), окраска гематоксилином и эозином в группах: А) «ИК+ЦА»; В) «ИК+ЦА+NO»

Таким образом, выявлено, что в группах «ИК+NO», «ИК+ЦА+NO» признаки гипоперфузионного повреждения кишечника менее выражены, чем в группах «ИК», «ИК+ЦА».

Результаты микроскопии стенки тонкой кишки подтверждаются проведенным морфометрическим анализом данных биоптатов тонкой кишки у экспериментальных животных (Таблица 6).

Таблица 6 - Показатели морфометрических данных биоптата тонкой кишки через 1 ч после отлучения от ИК в 4 группах

| Морфометрические данные биоптатов тонкой кишки в группах «ИК» и «ИК+НО»       |                            |                            |        |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| Показатели                                                                    | Группа «ИК»,<br>n=6        | Группа «ИК+НО»,<br>n=6     | p      |
| Высота ворсинок, мкм, Ме [Q1; Q3]                                             | 364,71 [343,78;<br>395,38] | 381,39 [356,64;<br>399,77] | 0,304  |
| Высота энтероцитов, мкм, Ме [Q1; Q3]                                          | 26,84 [24,40;<br>29,18]    | 28,47 [26,79; 31,09]       | 0,018  |
| Количество ИЭЛ на 100<br>эпителиальных клеток, Ме [Q1; Q3]                    | 18,5 [14; 23]              | 16,5 [14; 20]              | 0,119  |
| Морфометрические данные биоптатов тонкой кишки в группах «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+НО» |                            |                            |        |
| Показатели                                                                    | Группа<br>«ИК+ЦА», n=6     | Группа<br>«ИК+ЦА+НО», n=6  | p      |
| Высота ворсинок, мкм, Ме [Q1; Q3]                                             | 311,62 [261,13;<br>340,77] | 347,16 [300,50;<br>366,05] | 0,011  |
| Высота энтероцитов, мкм, Ме [Q1; Q3]                                          | 23,43 [18,19;<br>26,05]    | 26,47 [24,09; 30,28]       | 0,0005 |
| Количество ИЭЛ на 100<br>эпителиальных клеток, Ме [Q1; Q3]                    | 30,5 [25; 35]              | 23 [18; 27]                | 0,0001 |
| Морфометрические данные биоптатов тонкой кишки в группах «ИК» и «ИК+ЦА»       |                            |                            |        |
| Показатели                                                                    | Группа «ИК»,<br>n=6        | Группа «ИК+ЦА»,<br>n=6     | p      |
| Высота ворсинок, мкм, Ме [Q1; Q3]                                             | 364,71 [343,78;<br>395,38] | 311,62 [261,13;<br>340,77] | 0,000  |
| Высота энтероцитов, мкм, Ме [Q1; Q3]                                          | 26,84 [24,40;<br>29,18]    | 23,43 [18,19; 26,05]       | 0,001  |
| Количество ИЭЛ на 100<br>эпителиальных клеток, Ме [Q1; Q3]                    | 18,5 [14; 23]              | 30,5 [25; 35]              | 0,000  |
| ИЭЛ - интраэпителиальные лимфоциты                                            |                            |                            |        |

Высота ворсинок в группе «ИК+ЦА» была меньше, чем в группе «ИК+ЦА+НО»,  $p = 0,011$ .

Высота энтероцитов в группах «ИК» и «ИК+ЦА» была меньше, чем в группах «ИК+НО» и «ИК+ЦА+НО»,  $p = 0,018$ ,  $p = 0,0005$ , соответственно.

Количество интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) на 100 эпителиальных клеток в группе «ИК+ЦА» было больше, чем в группе «ИК+ЦА+НО»,  $p = 0,0001$ .

Также было отмечено, что в группе «ЦА» признаки повреждения клеточных структур биоптата тонкого кишечника были статистически значимо более выражены, чем в группе «ИК».

Высота ворсинок в группе «ИК+ЦА» была меньше, чем в группе «ИК»,  $p < 0,001$ .

Высота энтероцитов в группе «ИК+ЦА» была меньше, чем в группе «ИК»,  $p = 0,001$ .

Количество ИЭЛ на 100 эпителиальных клеток в группе «ИК+ЦА» было больше, чем в группе «ИК»,  $p < 0,001$ .

Показатели концентрации АТФ в биоптатах кишечника через 1 ч после ИК составили: в группе «ИК»  $4,18 \pm 0,23$  нмоль/г; в группе «ИК+НО»  $6,10 \pm 1,31$  нмоль/г; в группе «ИК+ЦА»  $3,59 \pm 0,50$  нмоль/г; в группе «ИК+ЦА+НО»  $2,96 \pm 1,00$  нмоль/г. В группе «ИК+НО» концентрация АТФ была больше, чем в группе «ИК»,  $p = 0,005$ . Между группами «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+НО» не было статистически значимых различий в концентрации АТФ.

Концентрация лактата в ткани кишечника через 1 ч после ИК составила: в группе «ИК»  $10,21 \pm 2,48$  ммоль/г; в группе «ИК+НО»  $8,88 \pm 3,63$  ммоль/г; в группе «ИК+ЦА»  $11,32 \pm 0,78$  ммоль/г; в группе «ИК+ЦА+НО»  $10,70 \pm 2,89$  ммоль/г. Между группами «ИК» и «ИК+НО», «ИК+ЦА» и «ИК+ЦА+НО» не было статистически значимых различий в концентрации лактата,  $p = 0,476$  и  $p = 0,506$ , соответственно.

В кардиохирургии такие факторы, как ИК, ЦА, гипотермия, низкий сердечный выброс, длительная потребность в вазопрессорной поддержке, продленное ИВЛ с потребностью в миорелаксации провоцируют и/или усиливают

осложнения, связанные с ишемией-реперфузией, гемолизом и гипоперфузией органов. Интестинальная гипоперфузия считается инициатором полиорганной дисфункции. Она приводит к ишемии интестинальных ворсинок и нарушению барьерной функции слизистой оболочки, в результате в системный кровоток попадают бактерии и эндотоксины [Li X.Y. et al., 2020; Yu L.C. et al., 2012]. В результате транслокации в системный кровоток и/или во внекишечные стерильные органы возникает серьезный риск септического шока, синдрома системного воспалительного ответа и последующей ПОН. Как известно, эпителий кишечника — это физиологический барьер, предотвращающий микробную инвазию, а также это модулятор иммунного ответа [Leaphart C.L. et al., 2007; Li X.Y. et al., 2020; Yu L.C. et al., 2012]. NO способен положительно влиять на микроциркуляцию, а также в физиологических условиях он выступает в роли эндогенного медиатора, который участвует в модуляции восстановления целостности слизистой оболочки и тканей [Wang Y.H. 2021; Yan Y. et al., 2024]. На животных моделях кишечной ишемии/реперфузии, геморрагического шока уже была доказана связь между транслокацией бактерий кишечника и развитием сепсиса [Leaphart C.L. et al., 2007; Li X.Y. et al., 2020; Yu L.C. et al., 2012]. В данном экспериментальном исследовании было продемонстрировано, что во время ИК и ЦА действительно возникает значительная ишемия и повреждение тонкой кишки, в результате чего были повреждены ворсинки и энтероциты, а также было значительно увеличено, особенно в группах с ЦА, количество ИЭЛ, которые защищают слизистую от бактерий и вирусов. В норме эти клетки не превышают более 10 ИЭЛ на 100 эпителиальных клеток в ворсинке, а при воспалении стенки кишки возникает выраженное увеличение их числа. ИЭЛ при воспалительных процессах и повреждении слизистой становятся аутореактивными цитотоксическими лимфоцитами, которые секретируют воспалительные молекулы. Под действием воспалительных медиаторов ворсинки уплощаются, происходит уплощение и вакуолизация энтероцитов, возникает гиперплазия крипт с выраженными митозами в криптах. При более длительном повреждении ворсинки погибают и слизистая утрачивает способность нормального пристеночного пищеварения, нарушается

всасывание веществ, может развиваться вторичная лактозная и ферментативная недостаточность. В эксперименте более мощное повреждение клеточных структур было в группах с ЦА по сравнению с группой ИК, это доказывает, что во время ЦА кишечник в отсутствии дистальной перфузии подвержен более агрессивному воздействию и нуждается в большей защите. Также было продемонстрировано, что в группах с NO повреждение ворсинок, энтероцитов и увеличение ИЭЛ в ткани кишечника были значительно меньше. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экзогенный NO во время ИК, а особенно при ЦА оказывает положительное влияние на структурно-клеточное состояние ткани и слизистой кишечника. А полнокровие и расширенные сосуды ворсинок тонкого кишечника лишь подтверждают эффект NO как вазодилататора и вещества, которое участвует в регуляции кровотока спланхнической системы.

Для оценки энергетических запасов клеток и функционального состояния митохондрий при проведении различных вариантах перфузионного обеспечения операций исследовали тканевую концентрацию АТФ и лактата в биоптатах тонкой кишки, взятых через 1 ч после ИК. Концентрация лактата через 1 ч после ИК была высокой во всех группах, что свидетельствует об усилении анаэробного пути метаболизма во время моделирования ИК и ЦА. Тканевая концентрация АТФ через 1 ч после ИК в биоптатах кишечника в группе «ИК+NO» была больше, чем в группе «ИК», что может свидетельствовать о лучшем АТФ-связанном дыхании митохондрий и, возможно, о нивелировании влияния оксидативного стресса на дыхательную цепь митохондрий. В группе «ИК+ЦА+NO» концентрация АТФ не отличалась значимо по сравнению с группой «ИК+ЦА», что, вероятно, связано с более агрессивными факторами повреждения, ассоциированными с бесперфузионным ЦА.

### **Результаты клинического исследования**

Все характеристики интраоперационного периода были в референсных значениях и не отличались между группами на разных этапах. В контрольной



группе чаще, чем в основной группе, требовалась коррекция гемостаза с помощью свежзамороженной плазмы (СЗП),  $p = 0,049$  (Таблица 7). Объем перелитой СЗП коррелировал с более длительным временем ИВЛ,  $p = 0,000$ .

Таблица 7 - Характеристика интраоперационного периода

| Показатели                                                                                                                              | Группа NO,<br>n=31  | Контрольная<br>группа, n=31 | p     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|-------|
| Длительность ИК, мин, Me [Q1; Q3]                                                                                                       | 143 [110; 182]      | 147 [130; 190]              | 0,218 |
| Время пережатия аорты, мин, M $\pm$ SD                                                                                                  | 112,53 $\pm$ 41,48  | 123 $\pm$ 40,06             | 0,333 |
| Длительность ЦА, мин, Me [Q1; Q3]                                                                                                       | 19 [16; 21]         | 19 [17; 22]                 | 0,607 |
| Длительность операции, мин, Me [Q1; Q3]                                                                                                 | 340 [280; 390]      | 360 [320; 410]              | 0,105 |
| Ср. АД до ИК, мм рт.ст., M $\pm$ SD                                                                                                     | 104,59 $\pm$ 40,56  | 122,73 $\pm$ 36,83          | 0,128 |
| Ср. АД во время ИК, мм рт.ст., M $\pm$ SD                                                                                               | 56,29 $\pm$ 6,89    | 53,35 $\pm$ 5,23            | 0,064 |
| Cell Saver, n (%)                                                                                                                       | 5 (16,1)            | 7 (22,6)                    | 0,749 |
| ЭВ, мл, M $\pm$ SD                                                                                                                      | 463 $\pm$ 197,98    | 424 $\pm$ 166,95            | 0,826 |
| СЗП, мл, M $\pm$ SD                                                                                                                     | 646,15 $\pm$ 253,36 | 848 $\pm$ 263,66            | 0,049 |
| КТ, мл, M $\pm$ SD                                                                                                                      | 296,67 $\pm$ 115,47 | 335 $\pm$ 148,49            | 0,763 |
| Cell Saver — аппарат для аутоотрансфузии крови; ЭВ — эритроцитарная взвесь; СЗП — свежзамороженная плазма; КТ — концентрат тромбоцитов. |                     |                             |       |

Динамика концентрации маркера i-FABP была изучена на 31 пациенте в каждой группе (Таблица 8). Исходная концентрация i-FABP в двух группах была сопоставима и не выходила за пределы референсных значений. Концентрация i-FABP достигла максимума на этапе 20 мин после ИК в обеих группах, однако в группе NO, она была значимо ниже, чем в контрольной группе,  $p = 0,021$ .

В контрольной группе при корреляционном анализе были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между концентрацией i-FABP через 20 мин после ИК и временем ИК ( $r = 0,372$ ,  $p < 0,05$ ), концентрацией i-FABP через 20 мин после ИК и временем ЦА ( $r = 0,383$ ,  $p < 0,05$ ), концентрацией i-



ФАВР через 4 ч и временем ЦА ( $r = 0,384$ ,  $p < 0,05$ ), концентрацией i-ФАВР в 1 сут после операции и временем восстановления стула ( $r = 0,512$ ,  $p < 0,01$ ). В группе NO корреляционных связей выявлено не было.

Таблица 8 - Динамика концентрации i-ФАВР на этапах исследования

| Показатели                                                                                      | Этапы исследования | Группа NO, n=31        | Контрольная группа, n=31 | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|-------|
| i-ФАВР,<br>пг/мл, Ме<br>[Q1; Q3]                                                                | Исходно            | 224,96 [143,2; 305]    | 222,8 [148,7; 299,66]    | 1     |
|                                                                                                 | 20 мин после ИК    | 1447,7 [902,8; 2018,9] | 1992 [1095; 3053]        | 0,021 |
|                                                                                                 | 4 ч п/о            | 776,1 [572; 1285]      | 1225,3 [621,16; 2020,6]  | 0,054 |
|                                                                                                 | 1 сут п/о          | 298,22 [213,47; 386,3] | 391,18 [224; 699,99]     | 0,061 |
| п/о - после операции; i-ФАВР (intestinal fatty acid binding protein) - маркер ишемии кишечника. |                    |                        |                          |       |

Биохимические показатели крови: креатинин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, альбумин мы оценивали при межгрупповом и внутригрупповом сравнении (Таблица 9).

Исходные показатели креатинина, АЛТ, АСТ, общего билирубина до оперативного вмешательства были в референсных значениях и не отличались в двух группах. В группе NO концентрации креатинина и общего билирубина в 1 сут п/о были значимо меньше, чем в контрольной группе,  $p = 0,007$  и  $p = 0,034$ , соответственно. Уровень альбумина в группе NO в 1 сут п/о был значимо больше, чем в контрольной группе,  $p = 0,026$ .

Также была выявлена внутригрупповая разница динамики уровня креатинина и общего билирубина. Так, уровни креатинина и общего билирубина в контрольной группе в 1 сут п/о были значимо выше исходных значений,  $p = 0,001$  и  $p = 0,045$ , соответственно, а в группе NO различий в этих показателях не выявлено.

Таблица 9 - Динамика биохимических показателей при межгрупповом сравнении

| Показатели                                                    | Группа NO, n=31 |                       |       | Контрольная группа, n=31 |                       |       |
|---------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|-------|--------------------------|-----------------------|-------|
|                                                               | Исходно         | 1 сут п/о             | p     | Исходно                  | 1 сут п/о             | p     |
| Креатинин,<br>мкмоль/л,<br>Me [Q1; Q3]                        | 84 [74; 97]     | 91<br>[79; 106]       | 0,100 | 90<br>[77; 100]          | 107,35<br>[93; 128]   | 0,001 |
| АЛТ, ед/л,<br>Me [Q1; Q3]                                     | 18 [14; 22,4]   | 27 [20; 43]           | 0,001 | 17<br>[13; 27]           | 29 [21; 53]           | 0,001 |
| АСТ, ед/л,<br>Me [Q1; Q3]                                     | 18 [16; 22]     | 69 [50; 91]           | 0,000 | 19<br>[17; 24]           | 70 [59; 91]           | 0,000 |
| Билирубин<br>общий,<br>мкмоль/л,<br>Me [Q1; Q3]               | 12,3 [10; 14,5] | 14,10 [10,8;<br>17,4] | 0,281 | 13,80 [9,10;<br>16,7]    | 21,70<br>[12,6; 32,7] | 0,045 |
| АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза. |                 |                       |       |                          |                       |       |

В исследовании продемонстрированы интестинопротективные свойства NO, которые подтверждаются снижением уровня i-FABP, креатинина и общего билирубина.

В клиническом исследовании, как и в экспериментальном, ишемии кишечника мы оценивали на основании динамики концентрации i-FABP. i-FABP — это кишечный белок, который экспрессируется зрелыми энтероцитами и высвобождается в кровоток при их повреждении [Bala M. et al., 2022; Duivenvoorden A.A.M. et al., 2024]. В исследовании было выявлено, что в группах с NO ишемия кишечника была менее выражена, что согласуется с концепцией влияния NO на кровоток в органах ЖКТ, поскольку NO является важным сосудорасширяющим фактором, играющим центральную роль в регуляции перфузии органов ЖКТ [Batista K.K.D.S. et al., 2020; Liu Q. et al., 2021]. Последние исследования, проведенные группой авторов из Университета Эребру (Швеция), выявили связь между повышением концентрации i-FABP в послеоперационном периоде с развитием осложнений со стороны ЖКТ. Эти

результаты показали, что биомаркеры и комплексная оценка функции ЖКТ могут помочь в ранней диагностике осложнений со стороны ЖКТ и облегчить ведение таких пациентов в послеоперационном периоде [Grafver I. et al., 2024].

Частота развития гипербилирубинемии варьируется от 10 до 40% в зависимости от тяжести основного заболевания и типа оперативного вмешательства на сердце [Raveendran D. et al., 2022]. В клинических исследованиях было выявлено, что гипербилирубинемия была связана с более длительным пребыванием в ОРИТ, инфекционными заболеваниями, увеличением длительности ИВЛ и потребности в заместительной почечной терапией [Farag M. et al., 2019]. Гипербилирубинемия после кардиохирургических операций развивается в результате снижения системного кровотока и доставки кислорода в печень и желчные пути, гипоперфузии, развития застойной сердечной недостаточности с развитием застоя в печени, длительного периода ИК и пережатия аорты, высокой потребности в инотропной поддержке, гиповолемии, гемолиза, связанного с ИК и переливанием компонентов крови. Данные факторы увеличивают нагрузку по утилизации билирубина и транспорту желчи [Farag M. et al., 2019]. Согласно исследованиям, у пациентов с адекватной перфузией во время ИК и непродолжительном ЦА наблюдается лишь временное повышение концентрации билирубина в послеоперационном периоде, что согласуется с полученными результатами в данном исследовании [Raveendran D. et al., 2022]. А более низкий уровень билирубина в группе NO, возможно, связан с влиянием NO на гемолиз, снижение ПОЛ, за счет чего эритроциты меньше повреждаются и утилизируются. Более высокий уровень альбумина на 1 сут после операции в группе NO также укладывается в концепцию более низкого уровня билирубина на 1 сут после операции, так как при разрушении эритроцитов непрямой билирубин идет в комплексе с альбумином и доставляется в печень. Более низкий уровень креатинина в группе NO свидетельствует о нефропротективном эффекте, что согласуется с другими исследованиями по защите почек и снижению ОПП у кардиохирургических пациентов [Тё М.А. и др., 2023; Kamenshchikov N.O. et al., 2022]. Также при нормальной функции почек с мочой теряется меньше альбумина, что косвенно может подтверждаться полученными результатами по уровню альбумина.

Ни в одном случае применения NO не отмечено превышения допустимых концентраций NO<sub>2</sub> во вдыхаемой газовой смеси (3 ppm) и метгемоглобина в крови (5%).

Для оценки функционального состояния кишечника оценивали время восстановления стула. В группе NO стул случался раньше, чем в контрольной группе,  $p = 0,007$ . Кроме того, время восстановления стула у пациентов контрольной группы, послеоперационный период которых осложнялся пневмонией, составило 5 [4; 7] сут п/о и было статистически значимо больше, чем у пациентов без пневмонии 2 [2; 5] сут п/о,  $p = 0,036$ .

Симптомы кишечной недостаточности в группе NO встречались значимо реже по сравнению с контрольной группой,  $p = 0,007$ . Также в контрольной группе были зафиксированы 1 (3,2%) случай желудочно-кишечного кровотечения и 1 (3,2%) случай тонкокишечной непроходимости.

Частота развития пневмоний была больше в контрольной группе, чем в группе NO,  $p = 0,005$ . Балл по шкале SOFA в ОРИТ в группе NO был статистически значимо меньше, чем в контрольной группе  $p = 0,001$ .

В группе NO длительность пребывания в ОРИТ была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе,  $p = 0,007$ . При корреляционном анализе были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между длительностью пребывания больных в ОРИТ и стационаре в контрольной ( $r = 0,644$ ,  $p < 0,01$ ) и NO группе ( $r = 0,525$ ,  $p < 0,01$ ), а также между длительностью пребывания больных в стационаре и временем восстановления стула в контрольной группе ( $r = 0,460$ ,  $p < 0,01$ ). Характеристики послеоперационного периода представлена в таблице 10.

Таблица 10 - Характеристика послеоперационного периода

| Показатели                                 | Группа NO,<br>n=31 | Контрольная<br>группа, n=31 | p     |
|--------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|-------|
| Рестернотомия, n (%)                       | 4 (12,9)           | 7 (22,6)                    | 0,508 |
| Продолжительность ИВЛ, мин, Me [Q1;<br>Q3] | 640 [440;<br>1115] | 800 [435; 1440]             | 0,513 |

Продолжение таблицы 10

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |                 |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Делирий, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 (3,2)         | 6 (19,4)        | 0,104 |
| ФП в п/о периоде, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9 (29,0)        | 12 (38,7)       | 0,592 |
| ОПП, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 4 (12,9)        | 9 (29)          | 0,211 |
| Наложение трахеостомы, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0               | 1 (3,2)         | 1     |
| Пневмония, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4 (12,9)        | 15 (48,4)       | 0,005 |
| ДН (потребность в кислородной поддержке), n (%)                                                                                                                                                                                                                                                | 3 (9,7)         | 13 (41,9)       | 0,008 |
| Сепсис, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 (3,2)         | 2 (6,5)         | 1     |
| Время восстановления стула (сут п/о),<br>Me [Q1; Q3]                                                                                                                                                                                                                                           | 3 [2; 4]        | 4 [3; 6]        | 0,007 |
| Кишечная недостаточность, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                | 5 (16,1)        | 16 (51,6)       | 0,007 |
| 1 степень КН, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4 (12,9)        | 4 (12,9)        | 0,006 |
| 2 степень КН, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1 (3,2)         | 10 (32,3)       |       |
| 3 степень КН, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0               | 2 (6,5)         |       |
| 4 степень КН, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0               | 0               |       |
| ЖКК, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0               | 1 (3,2)         | 1     |
| Тонкокишечная непроходимость, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                            | 0               | 1 (3,2)         | 1     |
| Шкала SOFA на 1 сут п/о, M $\pm$ SD                                                                                                                                                                                                                                                            | 4,06 $\pm$ 3,38 | 6,83 $\pm$ 3,68 | 0,001 |
| Повторный перевод в ОРИТ, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                | 3 (9,7)         | 6 (19,4)        | 0,473 |
| Длительность пребывания в ОРИТ, Me<br>[Q1; Q3]                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 [1; 2]        | 3 [1; 6]        | 0,007 |
| Длительность пребывания в стационаре,<br>Me [Q1; Q3]                                                                                                                                                                                                                                           | 19,5 [16; 23]   | 22 [15; 28]     | 0,423 |
| Летальный исход, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0               | 0               |       |
| ИВЛ - искусственная вентиляция лёгких; ФП - фибрилляция предсердий; сут п/о - сутки после операции; ОПП - острое повреждение почек; ДН - дыхательная недостаточность; КН - кишечная недостаточность; ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение; ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии. |                 |                 |       |

Функция кишечника была лучше в группе с NO, что подтверждается более ранним восстановлением стула и меньшей частотой развития кишечной недостаточности в послеоперационном периоде. В исследованиях на мышах было доказано, что ингибирование синтеза NO отменяло регулярные ритмические сокращения в тонком кишечнике крыс *in vivo* [Parsons S.P. et al., 2021]. В исследовании на баранах было показано, что за счет доставки NO темп дефекации был больше в группах с NO, что согласуется с полученными клиническими результатами.

В данном исследовании обнаружена связь между увеличением концентрации i-FABP и более частым развитием пневмоний. В ряде исследований доказана связь между ишемией кишечника и снижением барьерной функции эпителия с развитием у таких пациентов ОРДС и острого повреждения легких [Bulanda E. et al., 2022; Li F. et al., 2024; Yu L.C. et al., 2012]. В целом, иммунная ось кишечник-легкие может играть решающую роль в регуляции иммунного тонуса организма [Yu L.C. et al., 2012].

Оценка органной недостаточности SOFA является наиболее часто используемой шкалой для диагностики сепсиса и определения тяжести больных. В данном исследовании было выявлено, что в группе NO индекс SOFA на 1 сутки после операции был статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой. Это объясняет влияние NO на улучшение органной функции и исходы оперативного вмешательства, как метода комплексного подхода на органы и системы в условиях ИРП.

Проведенное исследование доказывает эффективность применения NO для снижения частоты интестинальных осложнений и других ассоциированных с ними осложнений, улучшая результаты хирургического лечения пациентов с аневризмой дуги аорты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа демонстрирует, что донация NO в контур ИВЛ и контур экстракорпоральной циркуляции снижает ишемически-реперфузионное повреждение кишечника при операциях на дуге аорты. Использование в

периоперационном периоде NO благоприятно сказывается на течении послеоперационного периода, сокращая время нахождения пациентов в ОРИТ, а также снижает частоту развития осложнений и индекс SOFA, чем улучшает исходы оперативного вмешательства.

Данное исследование позволило расширить границы области применения NO в медицинской практике, а также дало возможность дальнейшего поиска связи между осью легкие-кишечник и способа предупреждения и лечения ассоциированных осложнений. Исследование помогло расширить знания о механизмах органопротективных эффектов NO, что в дальнейшем может помочь в разработке рациональной тактики по защите органов ЖКТ при операциях на дуге аорты.

## ВЫВОДЫ

1. В экспериментальном исследовании ишемия тонкого кишечника была менее выражена в группах с NO, что подтверждается концентрацией i-FABP и АТФ. I-FABP был статистически значимо ниже в группах «ИК+NO», «ИК+ЦА+NO» по сравнению с группами «ИК», «ИК+ЦА»,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,033$ , соответственно. АТФ биоптата кишечника в группе «ИК+NO» была статистически значимо выше, чем в группе «ИК»,  $6,10 \pm 1,31$  нмоль/г, против  $4,18 \pm 0,23$  нмоль/г,  $p = 0,005$ , соответственно. Проведение ИК и ЦА в присутствии NO сопровождалось уменьшением морфологических признаков повреждения в клетках кишечника, что было подтверждено морфометрическими данными биоптатов тонкой кишки у экспериментальных животных. Одним из механизмов органопротективных эффектов оксида азота является нормализация деформируемости эритроцитов за счет предотвращения нарушений структурной организации мембран эритроцитов при моделировании ИК и ЦА.

2. У пациентов, перенесших операцию на дуге аорты, было выявлено, что концентрация i-FABP на этапе 20 мин после ИК была значимо ниже в группы NO по сравнению с контрольной группой,  $p=0,021$ . Уровень креатинина и билирубина в 1 сутки после операции в группе NO были ниже по сравнению с контрольной группой,  $p = 0,007$ ,  $p = 0,034$ , соответственно. Уровень альбумина в группе NO в 1 сутки после

операции был значимо больше, чем в контрольной группе,  $35,94 \pm 2,87$  г/л, против  $34,29 \pm 2,81$  г/л,  $p = 0,026$ .

3. В клиническом исследовании было выявлено, что кишечная недостаточность в группе NO встречалась реже по сравнению с контрольной группой, 5 (16,1%), против 16 (51,6%),  $p = 0,007$ . Восстановление стула в группе NO наступало раньше, чем в контрольной группе, 3 [2; 4] дней против 4 [3; 6] дней,  $p = 0,007$ .

4. В послеоперационном периоде, у пациентов, перенесших операцию на дуге аорты, в контрольной группе частота развития пневмоний была статистически значимо выше по сравнению с группой NO, 15 (48,4%) против 4 (12,9%),  $p = 0,005$ . По шкале SOFA степень органной недостаточности на 1 сутки после операции в группе NO был меньше, чем в контрольной группе,  $4,06 \pm 3,38$  баллов против  $6,83 \pm 3,68$ , соответственно  $p = 0,001$ . В группе NO длительность пребывания в ОРИТ была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе, 1 [1; 2] дней против 3 [1; 6] дней,  $p = 0,007$ .

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендуется доставка оксида азота в концентрации 80 ppm в контур аппарата искусственной вентиляции легких и в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях на дуге аорты в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста для уменьшения признаков кишечной недостаточности и предупреждения осложнений.

2. Рекомендуется для обеспечения безопасности метода мониторинг концентрации диоксида азота и метгемоглобина во время доставки оксида азота в контур аппарата искусственной вентиляции легких и в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста.



## ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

### Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. Kamenshchikov N.O., Churilina E.A., Korepanov V.A., Rebrova T.Y., Sukhodolo I.V., Kozlov B.N. Effect of inhaled nitric oxide on intestinal integrity in cardiopulmonary bypass and circulatory arrest simulation: An experimental study // Indian Journal of Anaesthesia. – 2024. – Vol. 68, No 7. – Pp. 623-630. – DOI 10.4103/ija.ija\_1267\_23
2. Чурилина Е.А., Подоксенов Ю.К., Каменщиков Н.О., Серебрякова О.Н., Суходоло И.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Корепанов В.А., Козлов Б.Н. Влияние оксида азота на степень повреждения ткани кишечника и структурной организации мембран эритроцитов при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное рандомизированное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – Т. 3. – С. 48–60. DOI 10.21320/1818-474X-2024-3-48-60
3. Чурилина Е.А., Подоксенов Ю.К., Каменщиков Н.О., Свирко Ю.С., Гусакова А.М., Козлов Б.Н. Защита органов желудочно-кишечного тракта оксидом азота при операциях на дуге аорты: рандомизированное исследование // Анестезиология и реаниматология. – 2025. – № 4. – С. 13-20. DOI: 10.17116/anaesthesiology202504113

### Патент

1. Пат. RU 2 834 164 Российской Федерации, МПК: А61М 16/00 (2006.01), А61М 19/00 (2006.01), А61М 1/14 (2006.01), А61Н 31/00 (2006.01), С01В 21/24 (2006.01)/ Способ профилактики кишечно-ассоциированных осложнений при кардиохирургических операциях в условиях циркуляторного ареста/ Н.О. Каменщиков, Е.А. Чурилина, Ю.К. Подоксенов, Б.Н. Козлов. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ). № 2024118927; заявл. 08.07.2024; опубл. 04.02.2025, Бюл. № 4.

### Прочие публикации

1. Каменщиков Н.О., Кузнецов М.С., Дьякова М.Л., Подоксенов Ю.К., Калашникова Т.П., Тё М.А., Чурилина Е.А., Козлов Б.Н. Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID -19 высокими дозами оксида азота: клинический случай // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. –Т. 37, № 4. – С. 180–187. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187

2. Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Козлов Б.Н., Ладик У.А., Дьякова М.Л., Каменщиков Н.О., Гусакова А.М., Трубачева О.А., Чурилина Е.А., Те М.А. Особенности прогнозирования и диагностики внутрибрюшной гипертензии в кардиохирургии (клиническое исследование) // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 4. – С. 176-183. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-487>

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

4. Подоксенов Ю.К., Чурилина Е.А., Каменщиков Н.О., Дымбрылова О.Н., Козлов Б.Н. Защита кишечника за счет доставки оксида азота при моделировании искусственного кровообращения и «циркуляторного ареста»: экспериментальное исследование // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 375-384. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-375-384>

5. Те М.А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Кравченко И.В., Чурилина Е.А., Козлов Б.Н. Влияние доставки оксида азота на процессы апоптоза, некроптоза и пироптоза в почечной паренхиме при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование // Вестник

анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 26-33.  
<https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33>

6. Калашникова Т.П., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Арсеньева Ю.А., Тё М.А., Чурилина Е.А., Свирко Ю.С., Авдеев С.Н., Козлов Б.Н., Бощенко А.А. Высокодозная ингаляционная терапия оксидом азота в лечении нозокомиальной пневмонии, развившейся после кардиохирургических операций // Пульмонология. – 2025. – Т. 35, № 1. – С. 61-74. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-1-61-74>

7. Тё М.А., Подоксенов Ю.К., Кравченко И.В., Чурилина Е.А., Свирко, Ю.С., Козлов Б.Н., Каменщиков Н.О. (2024). 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: <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-4-46-58>

8. 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 DEF // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2024. – № 4. – С. 127–138. doi:10.21320/1818-474X-2024-4-127-138.

9. Кравченко И.В., Подоксенов Ю.К., Тё М.А., Калашникова Т.П., Чурилина Е.А., Козулин М.С., Гусакова А.М., Козлов Б.Н., Каменщиков Н.О. (2024). Профилактика дыхательных осложнений у пациентов с риском неблагоприятных респираторных событий путем периоперационной доставки оксида азота при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2024. – Т. 28, № 3. – С. 78–93. DOI: <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-3-78-93>

10. Калашникова Т.П., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Арсеньева Ю.А., Тё М.А., Чурилина Е.А., Свирко Ю.С., Авдеев С.Н., Козлов Б.Н., Бощенко А.А. Высокодозная ингаляционная терапия оксидом азота в лечении нозокомиальной

пневмонии, развившейся после кардиохирургических операций // Пульмонология. – 2025. – Т. 35. – № 1. – С. 61-74. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-1-61-74>

11. Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Arsenyeva Y.A., Podoksenov Y.K., Kravchenko I.V., Kozulin M.S., Tyo M.A., Churilina E.A., Kim E.B., Svirko Yu.S., Kozlov B.N., Boshchenko A.A. High-dose inhaled NO for the prevention of nosocomial pneumonia after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: A proof-of-concept prospective randomised study //Pulmonology. – 2025. – Т. 31. – №. 1. – С. 2471706. <https://doi.org/10.1080/25310429.2025.2471706>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИК - аппарата искусственного кровообращения

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрасфераза

АТФ - аденозинтрифосфат

АФК - активные формы кислорода

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИК - искусственное кровообращение

ИРП - ишемически-реперфузионное повреждение

ИЭЛ - интраэпителиальные лимфоциты

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

ОПП - острое почечное повреждение

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

СЗП - свежзамороженная плазма

ЦА - циркуляторный арест

ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация

i-FABP - белок, связывающий жирные кислоты кишечника

NO - оксид азота

SOFA - (Sequential Organ Failure Assessment) шкала для оценки органной недостаточности, риска смертности и сепсиса у пациентов в ОРИТ