

На правах рукописи

Бойко Александр Михайлович

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2025

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

Научный руководитель канд. мед. наук Каменщиков Николай Олегович

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

Официальные оппоненты:

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

Марченко Андрей Викторович, д-р мед. наук (Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь), заместитель главного врача
по медицинской части.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр
хирургии имени академика Б.В. Петровского» (119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2)

Защита состоится **17.09.2025** года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета
21.1.027.01 (Д 208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

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

e-mail: dissovet@meshalkin.ru

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

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

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

Автореферат разослан « ___ » _____ 2025 года

Ученый секретарь совета

21.1.027.01 (Д 208.063.01)

д-р мед. наук

Афанасьев Александр Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

За последние годы отмечается неуклонно возрастающая потребность в хирургическом лечении заболеваний грудной аорты. По данным литературы распространенность аневризматического поражения грудного отдела аорты составляет 9-16 случаев на 100 тыс. человек в год [Clouse W.D., 1998; Olsson C., 2006; Downey R.T., 2022] и около 60% из них локализованы в восходящем отделе [Ortega-Loubon C., 2022; Isselbacher E.M., 2005]. Хирургическое вмешательство на дуге аорты является сложной процедурой с высоким уровнем рисков послеоперационных осложнений и смертности. В мире наиболее часто выполняемая хирургическая процедура на восходящем отделе и дуге аорты как при аневризме, так и при расслоении - операция Hemiarch (протезирование резецированного восходящего отдела и проксимальной части дуги аорты с малой кривизной).

Лидирующие позиции в перечне осложнений занимает острое повреждение почек (ОПП), оказывающее существенное негативное влияние на кратко- и долгосрочный прогнозы [Ortega-Loubon C., 2022]. Частота развития ОПП варьирует от 20 до 77,6% в зависимости от определения [Amano K., 2020; Wu H.B., 2017, Wang J., 2018; Ghincea C.V., 2019; Arnaoutakis G.J., 2016; Arnaoutakis G.J., 2007].

В связи с тем, что ОПП является распространенным и серьезным осложнением непрерывно ведутся работы по поиску методов нефропротекции. В последние годы отмечается возрастающий интерес исследователей к использованию оксида азота (NO) с целью органопротекции и нефропротекции в частности. Потенциальной тактикой защиты почек при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты представляется нивелирование снижения пула метаболитов NO. NO является плюрипотентной молекулой и ключевым медиатором защитных эффектов при ишемическом прекондиционировании почек [Kamenshchikov N.O., 2023]. J. Wang et al. по результатам проведенного мета-анализа отмечают, что доставка NO приводит к снижению послеоперационного риска ОПП на 20% у

пациентов с кардиохирургическими вмешательствами [Wang J., Cong X., 2021]. Эти данные подтверждают результаты мета-анализа J. Hu et al. [Hu J., 2019].

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

Степень разработанности темы

В связи с тем, что ОПП является распространенным и серьезным осложнением, непрерывно ведутся работы по поиску методов нефропротекции. В последние годы отмечается возрастающий интерес исследователей к использованию NO с целью органопротекции и нефропротекции в частности. Потенциальной тактикой защиты почек при операциях Hemiarch у пациентов с 5 аневризмой восходящей аорты представляется нивелирование снижения пула метаболитов NO. NO является плюрипотентной молекулой и ключевым медиатором защитных эффектов при ишемическом прекодиционировании почек [Kamenshchikov N.O., 2023]. A.M. Versteilen et al. продемонстрировали, что NO играет существенную роль в нефропротекторных механизмах в экспериментальных моделях ишемическиреперфузионного повреждения [Versteilen A.M., 2011].

В экспериментальной модели острого внутрисосудистого гемолиза у собак использование ингаляционного NO было ассоциировано с повышением клиренса креатинина [Minnesi P.C., 2005]. E. Troncy et al. отмечают, что использование ингаляционного NO сопровождалось увеличением почечного кровотока, СКФ и диуреза в экспериментальном исследовании у свиней [Troncy E., 1997]. Подобные результаты также получены и после проведения ряда РКИ и нескольких мета-анализов [Cheschia P.A., 2013; Hu J., 2019; Kamenshchikov N.O., 2022; Lei C., 2018; Wang J., 2021].

Пилотное РКИ, проведенное на детской когорте пациентов, также подтвердило нефропротекторный эффект доставки NO при ишемически-реперфузионном повреждении [Cheschia P.A., 2013]. C. Lei et al. обнаружили, что доставка NO во время ИК и в течение первых 24 ч после операции была

ассоциирована со снижением частоты послеоперационного ОПП у пациентов с мультиклапанным протезированием [Lei C., 2018]. Н.О. Каменщиков и др. также продемонстрировали нефропротекторный эффект доставки NO во время ИК у пациентов после кардиохирургических операций [Kamenshchikov N.O., 2022]. J. Wang et al. по результатам проведенного мета-анализа отмечают, что доставка NO приводит к снижению послеоперационного риска ОПП на 20% у пациентов с кардиохирургическими вмешательствами [Wang J., 2021]. Эти данные подтверждают результаты мета-анализа J. Hu et al. [Hu J., 2019]. Возможности адьювантной защиты почек с помощью NO при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты не раскрыты в данной литературе и не внедрены в клиническую практику.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

4. Оценить безопасность периоперационной доставки экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты;

5. Провести сравнительный анализ основных показателей исходов при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты контрольной и NO-групп.

Научная новизна

Впервые:

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

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

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, опубликованных другими авторами

Впервые продемонстрировано влияние периоперационной доставки экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm в комплексе нефропротекции при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты на развитие как клинически манифестного ОПП в соответствии с критериями KDIGO, а также на динамику показателей биомаркерной панели его субклинического варианта.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

Внедрение результатов работы в практику

Периоперационная доставка экзогенного оксида азота при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты 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).

Методология и методы исследования

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

Положения, выносимые на защиту

1. Острое почечное повреждение 1 стадии является частым осложнением раннего послеоперационного периода при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмами восходящего отдела аорты;

2. Доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при моделировании искусственного кровообращения с гипотермическим циркуляторным арестом в эксперименте является безопасной и улучшает морфофункциональное состояние почек;

3. Периоперационная доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm снижает частоту развития ОПП, улучшает показатели биомаркерной панели ОПП при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты;

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

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

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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

Основные положения диссертации были представлены на:

– научно-практической конференции «Персистирующая полиорганная недостаточность: теория и практика», Кемерово, 2023;

– форуме анестезиологов реаниматологов России (ФАРР-2023), XXI съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург, 2023;

– XXIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2023;

– пятом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», Томск, 2024;

– Всероссийской научно-практической конференции «Прогнозирование и профилактика осложнений в кардиохирургии», Нижний Новгород, 2024;

– Российском национальном конгрессе кардиологов, Санкт-Петербург, 2024;

– форуме анестезиологов реаниматологов России (ФАРР-2024), Санкт-Петербург, 2024.

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

Структура и объем диссертации

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.1.12. - Анестезиология и реаниматология (медицинские науки), а именно пунктам:

2. Анестезиологическое обеспечение и периоперационное ведение пациентов в специализированных разделах медицины.

4. Механизмы развития, эпидемиология, диагностика и лечение синдромов критических состояний.

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.1.15. - Сердечно-сосудистая хирургия (медицинской науки), а именно пункту:

8. Профилактика, диагностика и лечение осложнений хирургических, включая эндоваскулярные, методов лечения заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем.

Личный вклад автора

Автор принимал участие в разработке дизайна исследования, выполнял отбор, рандомизацию и включение пациентов, а также проводил анестезиологическое обеспечение у 52 пациентов при выполнении операций на дуге аорты Hemiarch в условиях гипотермического циркуляторного ареста. Автор активно участвовал в мониторинге и обследовании пациентов, осуществлял сбор данных и вел необходимую электронную документацию. Непосредственно автором проведен анализ и интерпретация полученных результатов. Автор участвовал в подготовке публикаций по теме исследования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа состоит из экспериментальной и клинической частей и осуществлена в отделении сердечно-сосудистой хирургии и лаборатории медицины критических состояний НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Материалы и методы экспериментального исследования

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование проводили на 20 баранах Алтайской породы массой 30–32 кг. Эксперимент включал моделирование искусственного кровообращения (ИК) с циркуляторным арестом (ЦА) в условиях лёгкой гипотермии (30–32°C) в течение 15 мин с последующей реперфузией и согреванием до 37°C. Животные были разделены на 2 равные группы: 10 баранам проводили доставку NO в концентрации 80 ppm; 10 баранов составили контрольную группу. Конечными точками исследования являлись: концентрация липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL), диурез, морфологические показатели повреждения почек, концентрация диоксида азота (NO₂) и уровень метгемоглобина (MetHb). Проводился забор биологических жидкостей и биопсийного материала для последующей оценки безопасности применения NO и его нефропротективных свойств.

Методика доставки оксида азота

Для обеспечения доставки NO был использован образец установки плазмохимического синтеза NO «ТИАНОКС» (РОСАТОМ, РФ). Непосредственно после интубации трахеи и перевода животных на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) происходила инициация доставки NO (Рисунок 1В). После начала ИК и достижения расчетной объёмной скорости перфузии осуществляли доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции. Во время проведения гипотермического ЦА доставка NO не проводилась (Рисунок 1А).

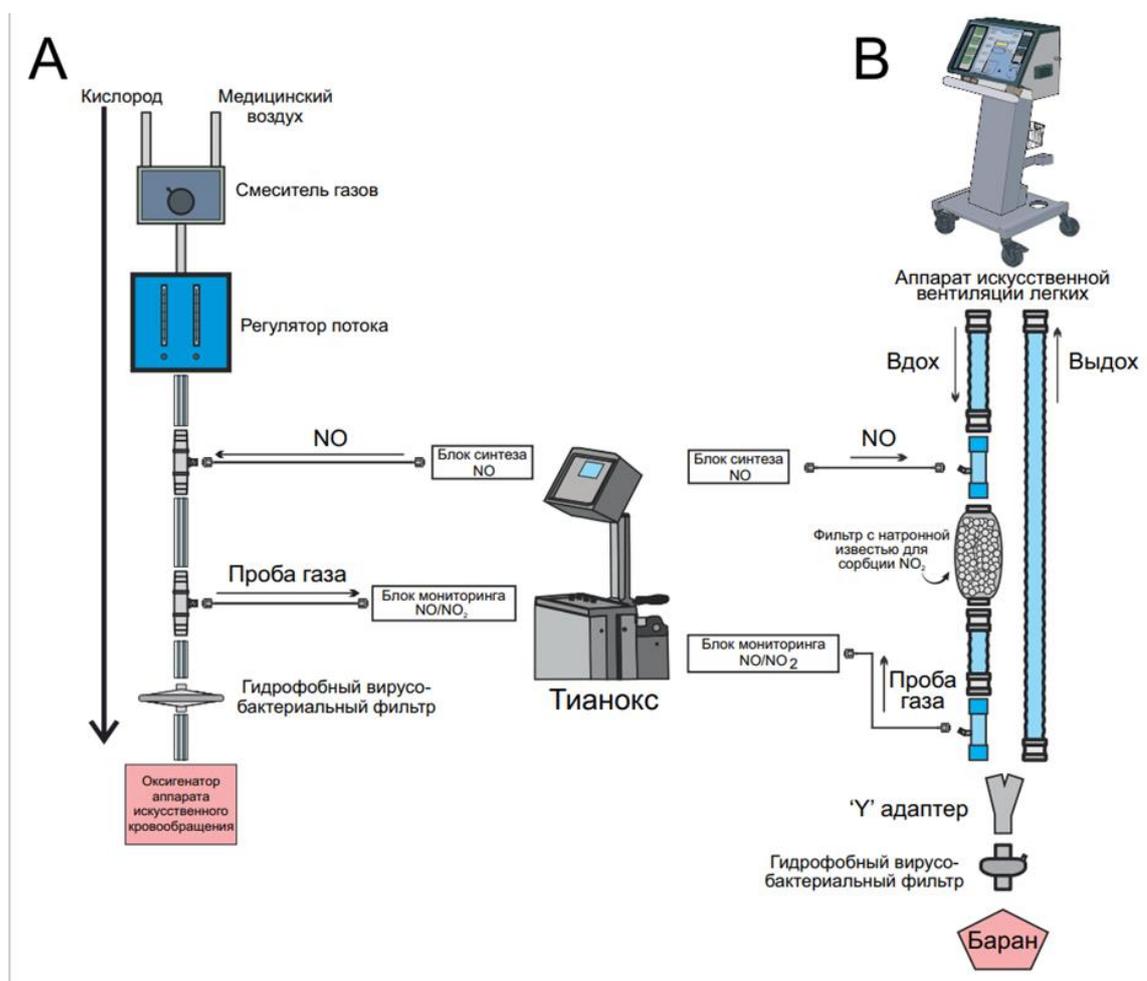


Рисунок 1 – Доставка оксида азота

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

После отлучения животных от аппарата искусственного кровообращения (АИК) доставка NO продолжалась до вывода животных из эксперимента.

Материалы и методы клинического исследования

Это одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности периоперационной доставки NO для защиты почек при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмами восходящего отдела аорты в условиях искусственного кровообращения, циркуляторного ареста и лёгкой гипотермии (30–32 °C).

Критериями включения являлись: несиндромные аневризмы восходящего отдела аорты; возраст пациентов старше 18 лет; подписанное информированное согласие пациента на операцию и исследование.

Критерии исключения: хроническая болезнь почек (ХБП) (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м²); экстренная операция; введение нефротоксичных препаратов в течение 48 ч до операции (рентгеноконтрастные препараты, антимикробная терапия аминогликозидами и/или амфотерицином); критический дооперационный статус (дооперационная потребность в ИВЛ, введении инотропных и вазопрессорных препаратов, вспомогательном кровообращении); повторные кардиохирургические вмешательства, потребность расширения объёма оперативного вмешательства (реконструкция корня аорты, протезирование грудного отдела аорты по типу «Замороженный хобот слона»); противопоказания к применению NO: абсолютные (врожденная и приобретенная метгемоглобинемия) и относительные (геморрагический диатез; внутричерепное кровоизлияние; тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV); острая массивная кровопотеря в периоперационном периоде.

В исследование включено 80 пациентов, оперированных в период 2020–2023 гг на базе отдела сердечно-сосудистой хирургии и лаборатории медицины критических НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все пациенты были разделены на две группы в соотношении 1:1: NO-группа (основная группа) – в которой осуществлялась периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm и группа без NO (доставка NO не проводилась). Блок – схема процесса исследования представлена на Рисунке 2.

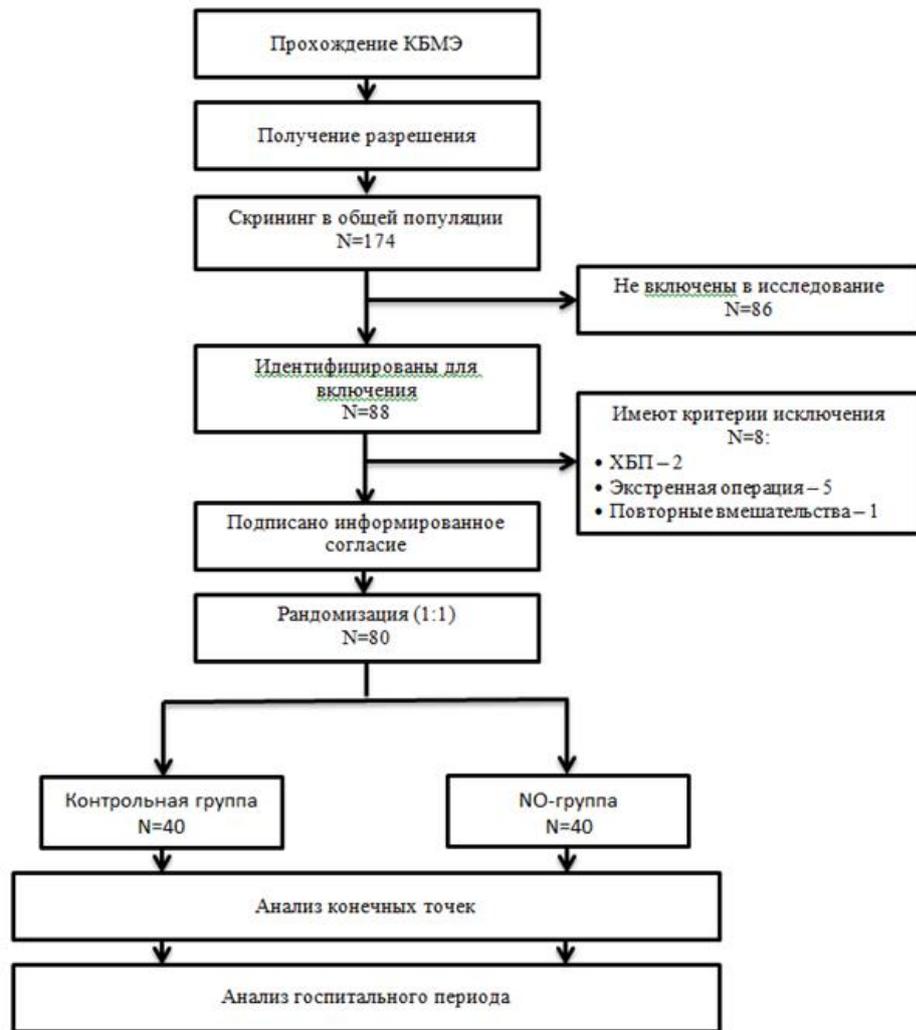


Рисунок 2 - Блок - схема процесса исследования

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

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Контрольная группа, (n=40)	NO-группа, (n=40)	p
Возраст, лет, Me [25; 75]	67 [58; 72]	61 [52; 67]	0,06
Мужчины, n (%)	28 (70%)	24 (60%)	0,35
ИМТ, kg/m ² , Me [25; 75]	28,4 [26,0; 32,1]	29,0 [24,7; 31,1]	0,54
ФВ ЛЖ, %, Me [25; 75]	64 [61; 68]	63 [58; 68]	0,56
ИБС, n (%)	22 (55%)	16 (40%)	0,18

Продолжение таблицы 1

Показатель	Контрольная группа, (n=40)	НО-группа, (n=40)	p
ПИКС, n (%)	4 (10%)	2 (5%)	0,39
АГ, n (%)	36 (90%)	30 (75%)	0,08
Сахарный диабет, n (%)	3 (7,5%)	7 (17,5%)	0,18
Креатинин, мкмоль/л, Ме [25; 75]	87,0 [77,5; 95,5]	86,0 [74,0; 98,0]	0,76
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [25; 75]	81,0 [63,5; 92,5]	77,0 [64,0; 89,5]	0,91
Восходящая аорта, мм, Ме [25; 75]	50,0 [48,0; 54,5]	50,0 [48,5; 52,0]	1

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

Характеристика интраоперационного периода представлена в Таблице 2.

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

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

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

Конечные точки исследования

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

Вторичные: стадия ОПП (по критериям KDIGO), концентрации uNGAL, цистатина С в моче, осложнения и клинические исходы (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (%), инфаркт миокарда (ИМ) (%), длительность

ИВЛ (ч), продолжительность нахождения в ОРИТ (сут), а также в стационаре (сут), концентрации нитротирозина в сыворотке крови и интерлейкин-18 (ИЛ-18) в моче.

Методика доставки оксида азота

Для обеспечения доставки NO в концентрации 80 ppm был использован образец установки плазмохимического синтеза NO «ТИАНОКС» («РФЯЦ-ВНИИЭФ», РФ). Непосредственно после интубации трахеи и перевода пациентов на ИВЛ происходила инициация доставки NO. После начала ИК и достижения расчетной объёмной скорости перфузии осуществляли доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции. Во время проведения гипотермического ЦА доставка NO не проводилась. Схема доставки NO представлена на Рисунке 3.

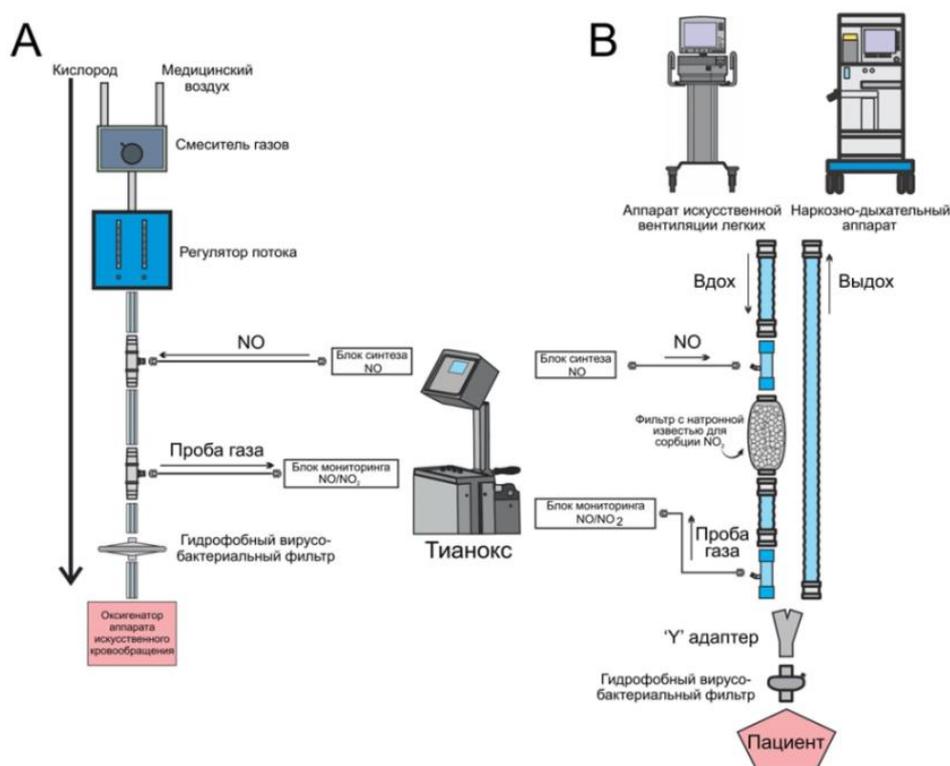


Рисунок 3 – Схемы доставки оксида азота

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

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

Методы статистической обработки данных

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

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментального исследования

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

Концентрация MetHb на этапе начала эксперимента статистически значимо не различалась между группами. На этапах начала ИК и конца эксперимента выявлены статистически значимые межгрупповые различия, однако превышения уровня MetHb, допустимого в клинической практике, не отмечено (Таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация MetHb, %, M±SD

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

Примечание: ИК — искусственное кровообращение.

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

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

При изучении микропрепаратов контрольной группы в дистальных извитых канальцах наблюдали признаки зернистой, гиалиново-капельной, гидропической дистрофии и некроз эпителия, выраженную ишемию коркового вещества почки (Рисунок 4).

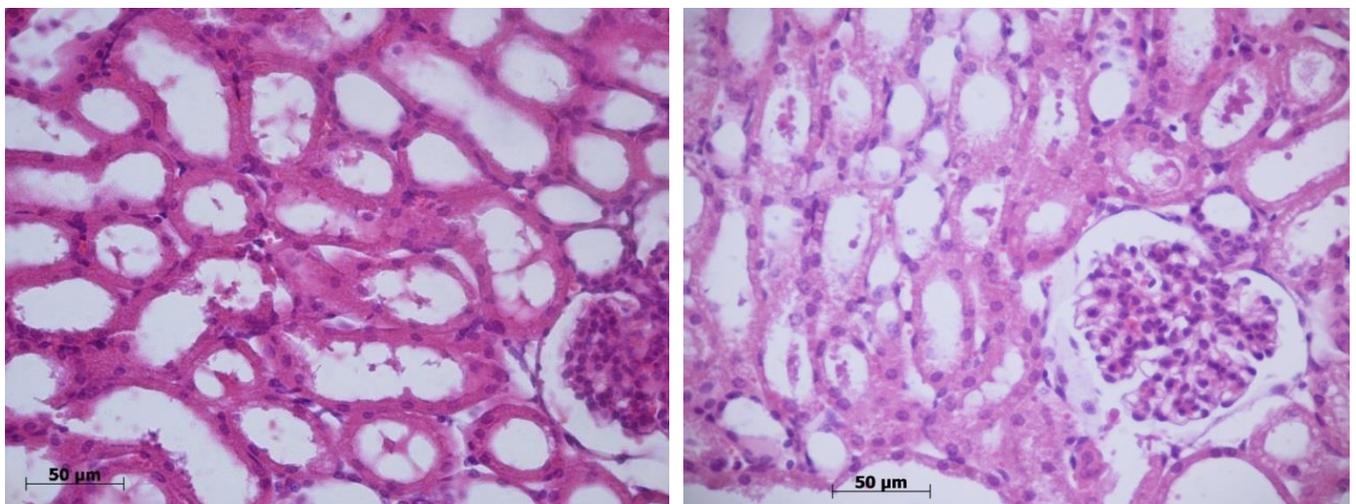


Рисунок 4 - Корковое вещество почки барана контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином

В основной группе в корковом веществе обнаружено небольшое увеличение мочевых пространств почечных телец, в которых очень редко присутствуют базофильные и волокнистые массы. Эпителий наружного листка капсулы сохранён.

Только немногочисленные петли сосудистых клубочков заустевают, в основном они содержат эритроциты, часто в виде монетных столбиков (Рисунок 5).

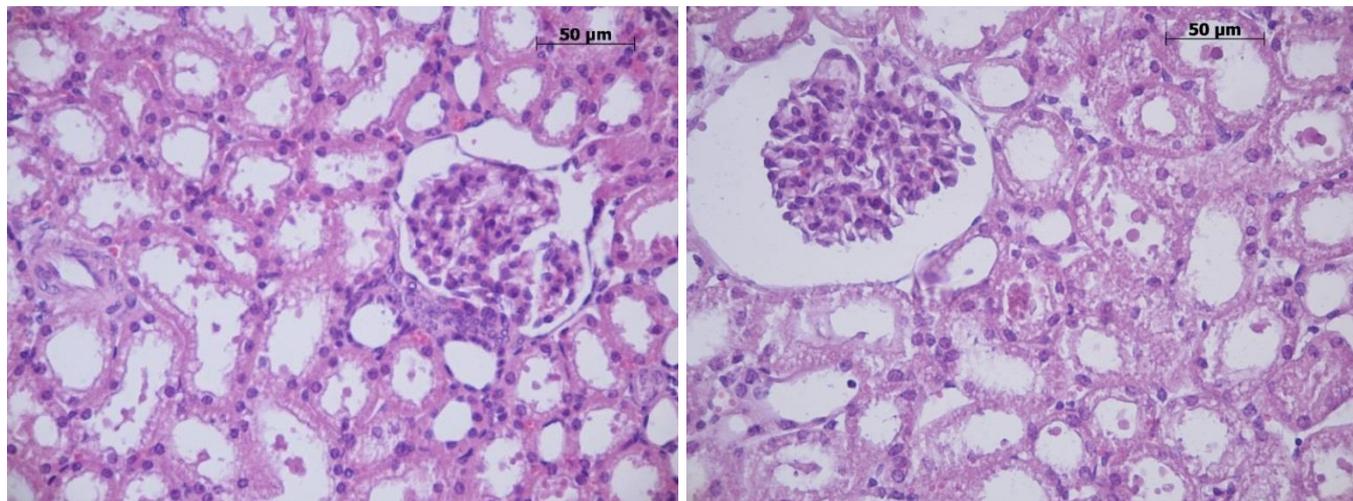


Рисунок 5 - Кортикальное вещество почки барана основной группы. Окраска гематоксилином и эозином

Морфометрические показатели, характеризующие выраженность острого почечного повреждения, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Морфометрические данные острого почечного повреждения, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа	NO-группа	p
GCI	$1,38 \pm 0,35$	$2,20 \pm 0,73$	<0.0001
LEI	$0,74 \pm 0,24$	$0,72 \pm 0,38$	0,70

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

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

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

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

Результаты клинического исследования

Динамика концентраций креатинина в сыворотке крови (Scr) представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Концентрации Scr, Ме [25; 75]

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

Примечание: Scr - концентрация креатинина в сыворотке крови.

Частота развития ОПП в NO-группе составила 25% (10 пациентов), в контрольной группе данный показатель составил 50% (20 пациентов) (RR=0,5; AR=0,25; 95%ДИ 0,10–0,69; p = 0,036) (Рисунок 6).

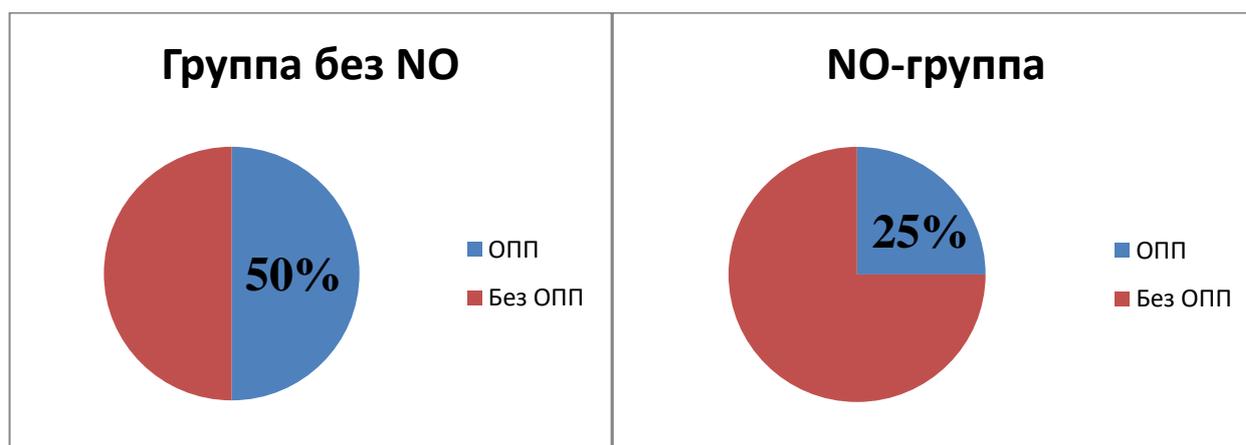


Рисунок 6 - Частота развития ОПП в исследуемых группах

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

Динамика концентраций биомаркеров ОПП, определяемых в моче, представлена в Таблице 6.

Таблица 6 - Концентрации биомаркеров ОПП, определяемых в моче, Ме [25; 75]

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

Примечание: uNGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой.

В НО-группе выявлен статистически значимо более низкий уровень uNGAL и Цистатина С через 4 ч после операции в сравнении с контрольной группой (таблица 6).

Динамика концентраций биомаркеров безопасности доставки НО представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Концентрации биомаркеров безопасности доставки НО, Ме [25; 75]

Показатель	Группа без НО (n=40)	НО-группа (n=40)	р
Нитротирозин (исходно), нг/мл	8,20 [6,58; 12,44]	9,36 [6,10; 13,68]	0,95
Нитротирозин (4 ч после операции), нг/мл	6,74 [5,89; 10,50]	10,67 [8,99; 12,50]	0,13
	p=0,17	p=0,61	
ИЛ-18 (исходно), нг/мл	7,15 [5,82; 8,88]	5,66 [4,69; 10,13]	0,22
ИЛ-18 (4 ч после операции), нг/мл	5,82 [3,60; 29,40]	5,01 [4,06; 5,98]	0,50
	p=0,32	p=0,16	

Не выявлено статистически значимых различий по концентрациям нитротирозина в сыворотке крови и ИЛ-18 в моче (Таблица 7/ Рисунок 7) на этапах исследования.

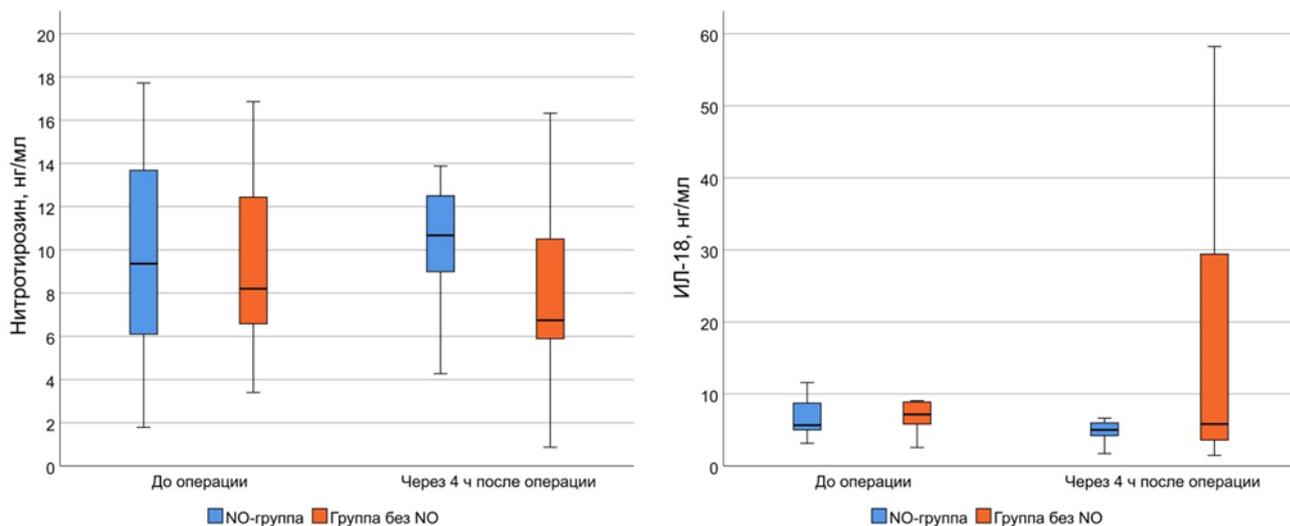


Рисунок 7 - Концентрации биомаркеров безопасности доставки NO

Характеристика раннего послеоперационного периода представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика раннего послеоперационного периода, Me [25; 75]

Показатель	Контрольная группа	NO-группа	p
ОНМК, n (%)	0	1 (2,5%)	0,32
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (2,5%)	0	0,32
Длительность ИВЛ, ч	12 [7; 18]	11 [7; 15]	0,85
Продолжительность нахождения в ОРИТ, сут	2 [1; 5]	1 [1; 2]	0,03
Продолжительность госпитализации, сут	20 [15; 28]	19 [14; 22]	0,23

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

В NO-группе выявлено статистически значимое снижение продолжительности нахождения в ОРИТ, $p = 0,03$ (Таблица 8).

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. Рекомендуется мониторинг NO₂ и метгемоглобина во время периоперационной доставки экзогенного оксида азота при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИК - аппарат искусственного кровообращения
- АТФ - аденозинтрифосфат
- ЗПТ - заместительная почечная терапия
- ИВЛ - искусственная вентиляция легких
- ИК - искусственное кровообращение
- ИЛ-18 - интерлейкин-18
- ИМ - инфаркт миокарда
- Контрольная группа - доставка NO не проводилась
- ОВ - оперативное вмешательство
- ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
- ОПП - острое почечное повреждение
- ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
- РКИ - рандомизированное контролируемое исследование
- СКФ - скорость клубочковой фильтрации
- ХБП - хроническая болезнь почек
- ЦА - циркуляторный арест
- FiO_2 - инспираторная фракция кислорода
- GSI - клубочково-капсулярный индекс
- LEI - просветно-эпителиальный индекс
- MetHb - метгемоглобин
- NO - оксид азота
- NO_2 - диоксид азота
- NOS - NO-синтаза
- NO-группа - основная группа, в которой осуществлялась периоперационная доставка NO в концентрации 80 ppm
- PFR - объёмная скорость перфузии
- Scr - концентрация креатинина в сыворотке крови
- uNGAL - липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой