

## Оксид азота как нефропротектор при кардиохирургических вмешательствах

А. М. Бойко\*, Н. О. Каменщиков, Ю. К. Подоксенов, М. Л. Дьякова, Ю. С. Свирко, А. М. Гусакова, Е. Б. Ким, Д. С. Панфилов, Б. Н. Козлов

Научно-исследовательский институт кардиологии,  
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111-А

**Для цитирования:** А. М. Бойко, Н. О. Каменщиков, Ю. К. Подоксенов, М. Л. Дьякова, Ю. С. Свирко, А. М. Гусакова, Е. Б. Ким, Д. С. Панфилов, Б. Н. Козлов. Оксид азота как нефропротектор при кардиохирургических вмешательствах. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 34–41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-2-2523> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Александр Михайлович Бойко, [boiko.cardio@yandex.ru](mailto:boiko.cardio@yandex.ru)

### Резюме

**Цель.** Изучить эффективность периоперационной доставки NO для снижения частоты острого почечного повреждения (ОПП) при операциях на дуге аорты типа Hemiarch по поводу несиндромных аневризм восходящей аорты в условиях искусственного кровообращения и гипотермического циркуляторного ареста (ЦА).

**Материалы и методы.** Провели простое слепое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. В исследование включили 80 пациентов старше 18 лет, которым выполняли операции на дуге аорты типа Hemiarch в условиях гипотермического циркуляторного ареста по поводу несиндромных аневризм восходящей аорты в период 2020–2023 гг. Всех пациентов рандомизировали на две группы в соотношении 1:1: основную (NO-группа, в которой осуществляли периоперационную доставку NO в концентрации 80 ppm) и сравнения (группа стандартного периоперационного обеспечения, в которой доставку NO не проводили). Оценивали частоту развития ОПП в соответствии с критериями KDIGO (первичная конечная точка исследования). В качестве вторичных конечных точек исследования оценивали биомаркерную панель субклинического почечного повреждения и клинические исходы.

**Результаты.** В послеоперационном периоде у пациентов NO-группы частота развития ОПП составила 25%, в то время как в контрольной группе данный показатель составил 50% (ОШ=0,26; 95%ДИ 0,10–0,69;  $p=0,036$ ). В NO-группе выявили более низкие концентрации uNGAL ( $p=0,03$ ) и Цистатина С ( $p<0,001$ ) через 4 ч после операции, и сокращение продолжительности нахождения в ОРИТ ( $p=0,03$ ), в сравнении с контрольной группой.

**Заключение.** Периоперационная NO-терапия в концентрации 80 ppm при операциях на дуге аорты типа Hemiarch в условиях гипотермического ЦА приводит к снижению частоты острого почечного повреждения, концентраций маркеров почечного повреждения uNGAL и Цистатина С, а также продолжительности нахождения в ОРИТ.

**Ключевые слова:** оксид азота; острое почечное повреждение; нефропротекция; аневризма аорты; циркуляторный арест

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Часть результатов опубликовали в Сборнике тезисов Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024), СПб. 2024: 25. <https://cdn.congressfar.ru/140/material.pdf> (На русск.).

**Источник финансирования.** Исследование выполнили в рамках темы Фундаментальных научных исследований «Защита органов оксидом азота в сердечно-сосудистой хирургии: технологическая поддержка (устройства синтеза и доставки), механизмы реализации защитных эффектов и влияние на клинические исходы» (№ 122123000017-3).

## Nitric Oxide as a Nephroprotective Agent in Cardiac Surgery

Alexander M. Boyko\*, Nikolai O. Kamenshchikov, Yuri K. Podoksenov, Maria L. Dyakova, Yulia S. Svirko, Anna M. Gusakova, Elena B. Kim, Dmitry S. Panfilov, Boris N. Kozlov

Research Institute for Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
111-A Kievskaya Str., 634012 Tomsk, Russia

### Summary

**Aim.** To evaluate the efficacy of perioperative nitric oxide (NO) administration in reducing the incidence of acute kidney injury (AKI) during hemiarch surgery for nonsyndromic ascending aortic aneurysms under cardiopulmonary bypass and hypothermic circulatory arrest (HCA).

**Materials and Methods.** A single-blind, prospective, randomized, controlled study included 80 patients older than 18 years who underwent hemiarch aortic surgery with HCA for nonsyndromic ascending aortic

aneurysms between 2020 and 2023. Patients were randomized (1:1) into two groups: the NO group (who received perioperative NO at 80 ppm) and the control group (who received standard perioperative management without NO administration). The primary endpoint was the incidence of AKI according to KDIGO criteria. Secondary endpoints included biomarker levels of subclinical renal injury and clinical outcomes.

**Results.** Postoperatively, the incidence of AKI was 25% in the NO group compared to 50% in the control group (OR=0.26; 95% CI: 0.10–0.69;  $P=0.036$ ). Patients in the NO group had significantly lower levels of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL,  $P=0.03$ ) and cystatin C ( $P<0.001$ ) 4 hours after surgery. In addition, the length of stay in the intensive care unit (ICU) was significantly shorter in the NO group ( $P=0.03$ ) compared to the control group.

**Conclusion.** Perioperative NO therapy at 80 ppm during hemiarach aortic surgery with HCA reduces the incidence of acute kidney injury, lowers the levels of kidney injury biomarkers (uNGAL and cystatin C), and shortens the ICU stay.

**Keywords:** nitric oxide; acute kidney injury; nephroprotection; aortic aneurysm; circulatory arrest

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. Some results have been published in the Proceedings of the Congress of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists and Russian Forum of Anesthesiologists and Reanimatologists (RFAR-2024), St. Petersburg. 2024: 25. <https://cdn.congressfar.ru/140/material.pdf> (In Russ.).

**Funding.** The study was conducted as part of the basic research project «Organ Protection with Nitric Oxide in Cardiovascular Surgery: Technological Support (Synthesis and Delivery Devices), Mechanisms of Protective Effects, and Impact on Clinical Outcomes» (No. 122123000017-3).

#### Информация об авторах/Information about the authors:

Александр Михайлович Бойко/Alexander M. Boyko: <http://orcid.org/0000-0002-2408-8874>

Николай Олегович Каменщиков/Nikolai O. Kamenshchikov: <http://orcid.org/0000-0003-4289-4439>

Юрий Кириллович Подоксенов/Yuri K. Podoksenov: <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>

Мария Леонидовна Дьякова/Maria L. Dyakova: <http://orcid.org/0000-0001-9353-7234>

Юлия Станиславовна Свирко/Yulia S. Svirko: <http://orcid.org/0000-0002-2258-3564>

Анна Михайловна Гусакова/Anna M. Gusakova: <http://orcid.org/0000-0002-3147-3025>

Елена Борисовна Ким/Elena B. Kim: <http://orcid.org/0009-0001-5610-3506>

Дмитрий Сергеевич Панфилов/Dmitry S. Panfilov: <http://orcid.org/0000-0003-2201-350X>

Борис Николаевич Козлов/Boris N. Kozlov: <http://orcid.org/0000-0002-0217-7737>

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Возрастающая частота встречаемости патологии восходящей аорты в последнее десятилетие неизбежно требует увеличения количества хирургических вмешательств. Литературные данные свидетельствуют о 9–16 случаях аневризм грудного отдела аорты на 100 000 человек в год [1–3], при этом — в 60% случаев аневризмы диагностируются локализованными в восходящем отделе аорты [4, 5]. Методом выбора при аневризмах грудной аорты является хирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения (ИК) и гипотермического циркуляторного ареста (ЦА) [6]. Однако данный вариант лечения сопровождается рядом серьезных осложнений, такими как стойкий неврологический дефицит, инфаркт миокарда, дыхательная недостаточность и острое почечное повреждение (ОПП) [7]. ОПП, ассоциированное с реконструктивной хирургией восходящего отдела аорты, является распространенным осложнением с частотой до 77,6% [8–12] и оказывает отрицательное влияние на краткосрочные результаты операции и долгосрочные исходы [13]. Разработка нефропротекторных стратегий в комплексе периперационного обеспечения операций при аневризмах грудной аорты остается актуальной задачей. Оксид азота (NO) является плюрипотентной молекулой и ключевым медиатором защитных

эффектов при повреждении почек, опосредованном ишемией-реперфузией. Применение NO для уменьшения развития ОПП представляется многообещающей методикой [14]. Существующие на настоящий момент данные о возможностях применения NO для обеспечения нефропротекции у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на восходящем отделе аорты в условиях ЦА, отсутствуют [15].

Цель исследования — проверка гипотезы о том, что экзогенный оксид азота при периперационной доставке оказывает нефропротективный эффект при операциях на дуге аорты типа Hemiarch в условиях гипотермического ЦА.

## Материал и методы

Для изучения нефропротективных свойств NO провели одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование (одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол №260 от 2 февраля 2024 г.).

Исследование выполняли на базе лаборатории медицины критических состояний. В исследование включили 80 пациентов, оперированных в период 2020–2023 гг. в отделе сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ).

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- наличие несиндромных аневризм восходящего отдела аорты;
- плановое оперативное лечение в виде реконструктивной операции на дуге аорты типа Hemiarch в условиях ЦА и умеренной гипотермии (30–32°C);
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись:

- наличие хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>);
- потребность в экстренной операции;
- критический дооперационный статус (дооперационная потребность в ИВЛ, введении инотропных и вазопрессорных препаратов, вспомогательном кровообращении);
- потребность повторных кардиохирургических вмешательств, расширения объема 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.

Всех пациентов распределили в две группы в количественном соотношении 1:1: основную (NO-группа, в которой осуществляли периоперационную доставку NO в концентрации 80 ppm,  $n=40$ ) и сравнения (группа стандартного периоперационного обеспечения, в которой доставку NO не проводили,  $n=40$ ). Рандомизацию осуществляли методом запечатанных непрозрачных конвертов. Конверты подготовили до начала набора пациентов в исследование, их количество соответствовало расчетному размеру выборки. Каждый конверт содержал одно кодовое слово, «NO» либо «Контроль». Утром в день операции один случайно выбранный конверт вскрывался анестезиологом, содержимое конверта не разглашалось. Отбор пациентов в исследование представили на рис. 1.

Исключали введение нефротоксичных препаратов в течение 48 ч до операции (рентгеноконтрастные препараты, амфотерицин и/или аминогликозиды).

Анестезиологическое обеспечение проводили согласно стандартизованному, принятому в клинике протоколу. В премедикацию, которую выполняли всем пациентам при поступлении в операционную, включали: опиоидный анальгетик, антигистаминные препараты и препараты бензодиазепинового ряда. Индукцию анестезии проводили пропофолом (1,5–3,0 мг/кг) и фентанилом (3,0–5,0 мкг/кг). Нейромышечную блокаду достигали назначением пипекурония бромидом в дозе 0,1 мг/кг. Для поддержки



Рис. 1. Блок — схема отбора пациентов в исследование.

анестезии использовали севофлоран 1,9–3,1 об%, во время механической перфузии применяли пропофол (3,0–5,0 мг/кг/ч и фентанил (3–5 мкг/кг/ч).

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили на аппарате Primus (Dräger, Германия), в режиме Controlled Mandatory Ventilation (CMV) с управлением по объему, с дыхательным объемом 6–7 мл/кг и частотой дыхательных движений 12–14 в 1 мин, FiO<sub>2</sub> — 0,35, и при необходимости — выше, положительным конечно-экспираторным давлением 5 см H<sub>2</sub>O.

Для контроля основных показателей жизнедеятельности проводили стандартный мониторинг: непрерывный анализ ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального и центрального венозного давления, пульсоксиметрию, назофарингеальную и ректальную термометрию с помощью монитора Infinity Delta XL (Dräger, Германия). Инвазивное измерение артериального давления и забор образцов крови для лабораторного анализа газового состава выполняли при катетеризации обеих лучевых (или плечевых) артерий (использовали артериальную канюлю 20G, B Braun, Германия). Для мониторинга ЦВД, проведения инотропной и инфузионно-трансфузионной терапии катетеризировали верхнюю полую вену центральным венозным катетером 12F (Certofix; B Braun, Германия) через правую внутреннюю яремную вену. Глубину седации во время проведения общей анестезии контролировали с помощью BIS-мониторинга и поддерживали индекс в интервале от 60 до 40. Для контроля церебральной оксиметрии (rSO<sub>2</sub>, %) проводили ближ-

неволовую инфракрасную спектроскопию на приборе Invos 5100 (Somanetics Corp.).

Искусственное кровообращение (ИК) проводили в непульсирующем режиме с использованием аппарата фирмы Stockert (Stockert Ins., Германия) с одноразовыми мембранными оксигенаторами Skipper (Eurosets, Италия). Перфузионный индекс поддерживали на уровне 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>. Гипокоагуляцию непосредственно перед инициацией ИК обеспечивали введением гепарина в дозе 3 мг/кг под контролем времени активированного свертывания (целевое значение более 450 с). ИК подключали в порядке: «брахиоцефальный ствол — правое предсердие», после чего выполняли «охлаждение» пациента и накладывали зажим на аорту. Проводили селективную фармакоологовую кристаллоидную кардиоплегию раствором «Кустодиол» (GmbH, Германия). Экспозицию кардиоплегическим раствором выдерживали в течение 6–8 мин (согласно рекомендациям производителя). Целевая температура тела в ампуле прямой кишки составляла 30–32 °С. После ее достижения проводили окклюзию аорты дистальнее левой подпочечной артерии, с последующей инициацией гипотермического ЦА с унилатеральной перфузией головного мозга (объемная скорость перфузии 10 мл/кг/мин). Выполняли протезирование грудного отдела аорты типа Nemiarch. После наложения дистального анастомоза ЦА прекращали и начинали согревание в условиях искусственного и параллельного кровообращения. По достижении температуры тела равной 37 °С производили отлучение пациентов от АИК.

Для инактивации действия гепарина вводили раствор протамина сульфата, в соотношении 1:1. Для ингибирования фибринолиза болюсно вводили тра-

нексамовую кислоту в дозе 10 мг/кг с последующей инфузией 1–2 мг/кг/ч до конца операции.

В исследовании использовали образец установки плазмохимического синтеза оксида азота «ТИА-НОКС» («РФЯЦ-ВНИИЭФ», г. Саров, РФ). С его помощью ингаляционно подавали NO в концентрации 80 ppm и контролировали концентрацию NO в линии подачи газо-воздушной смеси. Подачу NO через коннектор с Luer-адаптером, который встраивали в дыхательный контур, начинали после интубации трахеи и перевода пациентов на ИВЛ. Затем газо-воздушную смесь пропускали через поглотитель, содержащий гидроксид кальция, для очищения от диоксида азота (NO<sub>2</sub>). Линию забора газов для мониторинга концентрации NO/NO<sub>2</sub> во вдыхаемой смеси встраивали максимально приближенно к пациенту в магистраль вдоха. Кроме ингаляционной подачи NO, осуществляли доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции в концентрации 80 ppm после начала ИК и достижения расчетной объемной скорости перфузии. Для этого встраивали 2 переходника ¼ дюйма с Luer-адаптером в магистраль подачи газовой смеси: через проксимальный переходник происходила подача NO, через дистальный — забор газов для мониторинга фракционной концентрации NO/NO<sub>2</sub>. Коннектор линии доставки NO с бактериальным фильтром встраивали максимально близко к оксигенатору аппарата ИК. На период гипотермического ЦА подачу NO прекращали (рис. 2).

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

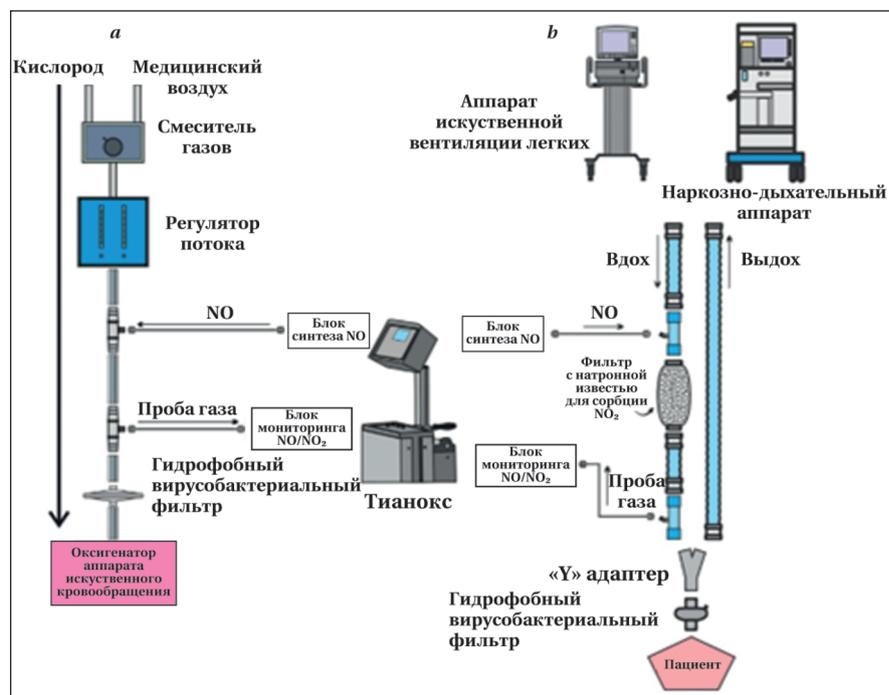


Рис. 2. Схемы доставки оксида азота.

Примечание. а — доставка NO в оксигенатор АИК; б — доставка NO в контур аппарата ИВЛ.

В качестве первичной конечной точки исследования выбрали частоту развития острого почечного повреждения (согласно критериям KDIGO). Вторичными конечными точками являлись: продолжительность ИВЛ, случаи острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на стационарном этапе лечения, сроки нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационарного лечения, а также биохимические маркеры ОПП (uNGAL, Цистатин С) в моче.

Осуществляли контроль и фиксацию таких интраоперационных характеристик, как продолжительность ИК и оперативного вмешательства, а также время сердечного и циркуляторного ареста.

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, Me [25; 75] или n (%).**

Показатель	Значения показателей в группах		p
	без NO, n=40	NO, n=40	
Возраст, лет	67 [58; 72]	61 [52; 67]	0,06
Мужчины	28 (70)	24 (60)	0,35
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4 [26,0; 32,1]	29,0 [24,7; 31,1]	0,54
ФВ ЛЖ, %	64 [61; 68]	63 [58; 68]	0,56
ИБС	22 (55)	16 (40)	0,18
ПИКС	4 (10)	2 (5)	0,67
Артериальная гипертензия	36 (90)	30 (75)	0,14
Сахарный диабет	3 (7,5)	7 (17,5)	0,18
Креатинин, мкмоль/л	87,0 [77,5; 95,5]	86,0 [74,0; 98,0]	0,76
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	81,0 [63,5; 92,5]	77,0 [64,0; 89,5]	0,91
Восходящая аорта, мм	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; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

**Таблица 2. Характеристика периоперационного периода, Me [25; 75] или n (%).**

Показатель	Значения показателей в группах		p
	без NO, n=40	NO, n=40	
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
ОНМК	0	1 (2,5)	0,32
Инфаркт миокарда	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.** ОВ — оперативное вмешательство. № ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Диагностику ОПП проводили в соответствии с критериями KDIGO [16]: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr)  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 ч или повышение Scr  $\geq 1,5$  раза по сравнению с исходным уровнем (если это было известно, или предполагали, что это произошло в течение предшествующих 7 дней), или темп диуреза  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение 6 ч. Динамику концентраций Scr отслеживали в течение 7 дней после оперативного вмешательства.

Содержание uNGAL и Цистатин С (маркеры ОПП) — определяли в образцах мочи. Для этого мочу брали после катетеризации мочевого пузыря и через 4 ч после конца операции, в последующем — мочу центрифугировали на скорости  $1500 \pm 3$  об/мин в течение 10 мин и замораживали при температуре  $-20$  °С. Определение концентрации uNGAL и Цистатин С выполняли методом иммуноферментного анализа (Nucult Biotech, Uden, Нидерланды) на анализаторе Sunrise (Tecan, Mannedorf, Швейцария).

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  $\chi^2$ . Различия считали статисти-

чески значимыми при  $p < 0,05$ . Использовали двустороннее p-значение. Расчет размера выборки проводили на основании предварительного 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%. Размер каждой выборки при значениях Alpha 0,05, Power goal 0,8 и полученных пропорциях составил 39 пациентов.

## Результаты и обсуждение

Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Характеристику пациентов представили в табл. 1.

Провели анализ интраоперационных данных и течения раннего послеоперационного периода в исследуемых группах. Группы были сопоставимы по продолжительности ИК, времени оперативного вмешательства, сердечного и циркуляторного ареста (табл. 2).

Частота развития ОПП в NO-группе составила 25%, в группе без донации NO данный показатель составил 50% (RR=0,5; AR=0,25; 95%ДИ 0,10–0,69;  $p=0,036$ ) [17].

Динамику концентрации креатинина представили на рис. 3.

В NO-группе выявили более низкое содержание uNGAL и Цистатина С через 4 ч после операции в сравнении с группой без донации NO ( $p=0,03$  и  $< 0,001$ , соответственно) (табл. 3).

Различий по частоте случаев ОНМК, инфаркта миокарда, а также длительности ИВЛ и продолжительности нахождения в стационаре

Таблица 3. Концентрации биомаркеров ОПП, определяемых в моче, Me [25; 75].

Показатель, нг/мл	Значения показателей в группах		p
	без NO, n=40	NO, n=40	
<b>uNGAL</b>			
исходно	1,02 [0,61; 1,34]	1,03 [0,76; 1,08]	0,76
4 ч п/о	3,52 [2,72; 6,42]	1,85 [1,66; 3,82]	0,03
<b>Цистатин С</b>			
исходно	1,66 [1,17; 3,90]	1,54 [0,58; 3,77]	0,84
4 ч п/о	100,79 [80,06; 117,23]	45,02 [34,04; 73,41]	<0,001

Примечание. uNGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой.

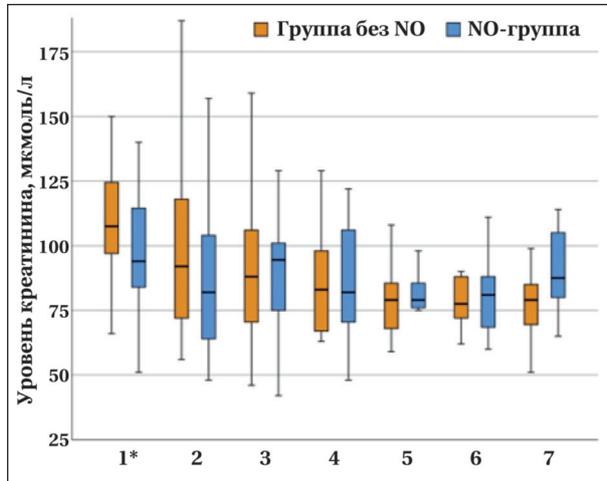


Рис. 3. Динамика концентрации креатинина в сыворотке крови, Me [25; 75].

Примечание. \* —  $p=0,02$ .

не выявили (табл. 2). В NO-группе выявили снижение продолжительности нахождения в ОРИТ,  $p=0,03$  (табл. 2). В ходе проведения исследования превышение допустимого в клинической практике уровня  $\text{NO}_2$  3 ppm зафиксировано не было.

Выявили статистически значимое снижение частоты ОПП в соответствии с критериями KDIGO при периоперационной доставке NO. Ранее проведенные клинические исследования показали, что у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, имеется нарушение гомеостаза эндогенного NO и ассоциированное с гемолизом NO-дефицитное состояние [18, 19]. Устранение дефицита NO и повышение его биодоступности является перспективным методом нефропротекции, что подтверждается рядом экспериментальных работ [20–24]. J. Wang и соавт. [19] по результатам проведенного мета-анализа отмечают, что доставка NO приводит к снижению послеоперационного риска ОПП на 20% при проведении кардиохирургических операций. Полученные нами результаты соответствуют имеющимся литературным данным [25, 26].

Концентрация uNGAL в моче через 4 ч после операции в NO-группе была ниже, чем у пациентов, не получавших NO ( $p=0,03$ ), что свидетельствует о менее выраженном повреждении

почек. uNGAL считается одним из наиболее изученных биомаркеров ОПП, ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством, позиционируется как «тропониноподобный» биомаркер в лабораторной диагностике ОПП. De Geus и соавт. [27] разработали шкалу повреждения почечных канальцев (CSA-NGAL Score), основанную на экспрессии NGAL в моче или плазме крови. В исследовании E. A. Mostafa и соавт. [28] наблюдалась положительная корреляционная связь между степенью повреждения по CSA-NGAL Score (шкала липокалина, ассоциированного с кардиохирургическими вмешательствами) и тяжестью ОПП по критериям KDIGO. По результатам мета-анализа, проведенного M. Naase и соавт. [29], NGAL является чувствительным и специфическим биомаркером ОПП, что также подтверждено результатами мета-анализа F. Zhou и соавт. [30]. O. B. Дымова и соавт. [31] при наблюдении пациентов после операций на грудном отделе аорты в условиях ИК также оценили высокую прогностическую ценность данного маркера в плане риска развития ОПП уже через несколько часов после операции. Результаты исследований показывают, что динамика содержания NGAL в моче является не только эффективным маркером ранней диагностики ОПП до утраты экскреторной ренальной функции, но и помогает оценить эффективность проводимой терапии и тяжесть состояния больного [31]. Таким образом, полученные данные указывают на возможность исследования содержания NGAL в моче для диагностики развития ОПП, начиная с раннего послеоперационного периода.

В ходе исследования уровень Цистатина С в моче через 4 ч после операции был также ниже в NO-группе ( $p<0,001$ ), что подтверждает менее выраженное повреждение почек при периоперационной донации NO. Цистатин С также считается перспективным маркером ОПП. Его уровень отражает изменения СКФ и может быть использован для эффективного прогнозирования ОПП, особенно в сочетании с NGAL [32–34]. По результатам мета-анализа Цистатин С оказался маркером с самым высоким значением AUC при прогнозировании ОПП и продемонстрировал более высокую специфичность относительно других изученных маркеров [35].

Периоперационная донация NO оказывает нефропротективный эффект при операциях на дуге аорты типа Hemiarch в условиях гипотермического ЦА, что подтверждается данными исследования содержания uNGAL и Цистатина С, указывающих на снижение частоты клинически манифестного ОПП и выраженности субклинического ОПП. Полученные результаты имеют практическую значимость, однако, для определения оптимальных концентраций и продолжительности доставки NO для снижения частоты ОПП при проведении операций на дуге аорты типа Hemiarch в условиях гипотермического ЦА рекомендуется проведение дальнейших исследований с расширением объема выборки пациентов.

**Ограничения исследования.** Проведенное исследование является одноцентровым, с относительно небольшим количеством включенных в исследование пациентов, а также отсут-

ствием оценки отдаленных результатов. Локальные протоколы анестезиологического обеспечения, проведения ИК, ЦА, а также особенности хирургической техники и послеоперационного ведения пациентов могли повлиять на результаты. Протокол исследования не был зарегистрирован.

## Заключение

Периоперационная доставка NO в концентрации 80 ppm при операциях на дуге аорты типа Hemiarch в условиях гипотермического циркуляторного ареста оказывает нефропротективный эффект, что подтверждается снижением частоты развития острого почечного повреждения, динамикой содержания в моче маркеров субклинического почечного повреждения (uNGAL и Цистатина С), а также продолжительности нахождения в ОРИТ.

## Литература

1. Clouse W. D., Hallett J. W. Jr, Schaff H. V., Gayari M. M., Ilstrup D. M., Melton L. J. 3<sup>rd</sup>. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *JAMA*. 1998; 280 (22): 1926–1929. DOI: 10.1001/jama.280.22.1926. PMID: 9851478.
2. Olsson C., Thelin S., Ståhle E., Ekblom A., Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*. 2006; 114 (24): 2611–2618. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400. PMID: 17145990.
3. Downey R. T., Aron R. A. Thoracic and thoracoabdominal aneurysms: etiology, epidemiology, and natural history. *Anesthesiol Clin*. 2022; 40 (4): 671–683. DOI: 10.1016/j.anclin.2022.08.011. PMID: 36328622.
4. Ortega-Loubon C., Tamayo E., Jorge-Monjas P. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: current updates and perspectives. *J Clin Med*. 2022; 11 (11): 3054. DOI: 10.3390/jcm11113054. PMID: 35683442.
5. Isselbacher E. M. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005; 111 (6): 816–828. DOI: 10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A. PMID: 15710776.
6. Zhou Z., Cecchi A. C., Prakash S. K., Milewicz D. M. Risk factors for thoracic aortic dissection. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (10): 1814. DOI: 10.3390/genes13101814. PMID: 36292699.
7. Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Базарбекова Б. А., Сондуев Э. Л., Бойко А. М. Непосредственные результаты хирургического лечения аневризмы восходящей аорты в сочетании со стенотическим поражением аортального клапана. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023; 38 (3): 135–142. Kozlov B. N., Panfilov D. S., Bazarbekova B. A., Sonduev E. L., Boyko A. M. The immediate results of surgical treatment of an ascending aortic aneurysm in conjunction with a stenotic lesion of the aortic valve. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine = Sibirskiy Zhurnal Eksperimental'noy i Klinicheskoy Meditsiny*. 2023; 38 (3): 135–142. (in Rus.). DOI: 10.29001/2073-8552-2022-424.
8. Gambardella I., Gaudino M., Lau C., Munjal M., Di Franco A., Ohmes L. B., Hameedi F., et al. Contemporary results of hemiarach replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 52 (2): 333–338. DOI: 10.1093/ejcts/ezx071. PMID: 28387791.
9. Amano K., Takami Y., Ishikawa H., Ishida M., Tochii M., Akita K., Sakurai Y., et al. Lower body ischaemic time is a risk factor for acute kidney injury after surgery for type A acute aortic dissection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020; 30 (1): 107–112. DOI: 10.1093/icvts/ivz220. PMID: 31501854.
10. Wu H. B., Ma W. G., Zhao H. L., Zheng J., Li J. R., Liu O., Sun L. Z. Risk factors for continuous renal replacement therapy after surgical repair of type A aortic dissection. *J Thorac Dis*. 2017; 9 (4): 1126–1132. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.128. PMID: 28523169.
11. Wang J., Yu W., Zhai G., Liu N., Sun L., Zhu J. Independent risk factors for postoperative AKI and the impact of the AKI on 30-day postoperative outcomes in patients with type A acute aortic dissection: an updated meta-analysis and meta-regression. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (5): 2590–2598. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.47. PMID: 29997920.
12. Ghincea C. V., Reece T. B., Eldeiry M., Roda G. F., Bronsert M. R., Jarrett M. J., Pal J. D., et al. Predictors of acute kidney injury following aortic arch surgery. *J Surg Res*. 2019; 242: 40–46. DOI: 10.1016/j.jss.2019.03.055. PMID: 31063910.
13. Arnaoutakis G. J., Vallabhajosyula P., Bavaria J. E., Sultan I., Siki M., Naidu S., Milewski R. K., et al. The impact of deep versus moderate hypothermia on postoperative kidney function after elective aortic hemiarach repair. *Ann Thorac Surg*. 2016; 102 (4): 1313–1321. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.007. PMID: 27318775.
14. Kamenshchikov N. O., Duong N., Berra L. Nitric oxide in cardiac surgery: a review article. *Biomedicines*. 2023; 11 (4): 1085. DOI: 10.3390/biomedicines11041085. PMID: 37189703.
15. Kamenshchikov N. O., Anfinogenova Y. J., Kozlov B. N., Svirko Y. S., Pekarskiy S. E., Evtushenko V. V., Lugovsky V. A., et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022; 163 (4): 1393–1403.e9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182. PMID: 32718702.
16. Kellum J. A., Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013; 17 (1): 204. DOI: 10.1186/cc11454. PMID: 23394211.
17. Сборник тезисов Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024), СПб: 2024: 25. *Collection of abstracts Congress of the Federation of anesthesiologists and reanimatologists, Forum of anesthesiologists and reanima-*

- tologists of Russia (FARR-2024), Spb: 2024: 25. <https://cdn.congressfar.ru/140/material.pdf>. (in Russ.).
18. Arellano D. L. Acute kidney injury following cardiothoracic surgery. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2019; 31 (3): 407–417. DOI: 10.1016/j.cnc.2019.05.008. PMID: 31351558.
  19. Wang J., Cong X., Miao M., Yang Y., Zhang J. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail.* 2021; 43 (1): 281–290. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1873805. PMID: 33494652.
  20. Minneci P. C., Deans K. J., Zhi H., Yuen P. S., Star R. A., Banks S. M., Schechter A. N., et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. *J Clin Invest.* 2005; 115 (12): 3409–17. DOI: 10.1172/JCI25040. PMID: 16294219.
  21. Troncy E., Francoeur M., Salazkin I., Yang F., Charbonneau M., Leclerc G., Vinay P., Blaise G. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. *Br J Anaesth.* 1997; 79 (5): 631–640. DOI: 10.1093/bja/79.5.631. PMID: 9422904.
  22. Ross J. T., Robles A. J., Mazer M. B., Studer A. C., Remy K. E., Callcut R. A. Cell-free hemoglobin in the pathophysiology of trauma: a scoping review. *Crit Care Explor.* 2024; 6 (2): e1052. DOI: 10.1097/CCE.0000000000001052. PMID: 38352942.
  23. Kamenshchikov N. O., Diakova M. L., Podoksenov Y. K., Churilina E. A., Rebrova T. Y., Akhmedov S. D., Maslov L. N., et al. Potential mechanisms for organoprotective effects of exogenous nitric oxide in an experimental study. *Biomedicines.* 2024; 12 (4): 719. DOI: 10.3390/biomedicines12040719. PMID: 38672075.
  24. Те М. А., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Мухомедзянов А. В., Маслов Л. Н., Козлов Б. Н. Влияние донации оксида азота на выраженность митохондриальной дисфункции почечной ткани при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова.* 2023; 4: 176–184. Те М. А., Каменищников Н. О., Подоксенов Ю. К., Мухомедзянов А. В., Маслов Л. Н., Козлов Б. Н. The effect of nitric oxide donation on the severity of mitochondrial dysfunction to the renal tissue in cardiopulmonary bypass simulation: an experimental study. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im AI Saltanova.* 2023; 4: 176–184. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-176-184.
  25. Hu J., Spina S., Zadek F., Kamenshchikov N. O., Bittner E. A., Pedemonte J., Berra L. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care.* 2019; 9 (1): 129. DOI: 10.1186/s13613-019-0605-9. PMID: 31754841.
  26. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z., Lei C. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide.* 2024; 146: 64–74. DOI: 10.1016/j.niox.2024.03.004. PMID: 38556145.
  27. de Geus H. R., Ronco C., Haase M., Jacob L., Lewington A., Vincent J. L. The cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (CSA-NGAL) score: A potential tool to monitor acute tubular damage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 151 (6): 1476–1481. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.01.037. PMID: 26952930.
  28. Mostafa E. A., Shahin K. M., El Midany A. A. H., Hassaballa A. S., El-Sokary I. N., Gamal M. A., Elsaid M. E., et al. Validation of cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin score for prediction of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Heart Lung Circ.* 2022; 31 (2): 272–277. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.05.084. PMID: 34219024.
  29. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A.; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54 (6): 1012–1024. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020. PMID: 19850388.
  30. Zhou F., Luo Q., Wang L., Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016; 49 (3): 746–755. DOI: 10.1093/ejcts/ezv199. PMID: 26094017.
  31. Дьмова О. В., Еременко А. А., Минболатова Н. М. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (UNGAL) в ранней диагностике и прогнозировании острого почечного повреждения, СПОН и исходов лечения у кардиохирургических пациентов. *Анестезиология и реаниматология.* 2017; 62 (5): 347–351. Дьмова О. В., Еременко А. А., Минболатова Н. М. The value of neutrophilic gelatinase-associated lipocalin (UNGAL) in the early diagnosis and prognosis of acute renal injury, MOSF and outcomes in cardiothoracic patients. *Russ J Anesthesiol Reanimatol = Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2017; 62 (5): 347–351. (in Russ.). DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-5-347-351.
  32. Wen Y., Parikh C. R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021; 58 (5): 354–368. DOI: 10.1080/10408363.2021.1879000. PMID: 33556265.
  33. Schrezenmeier E. V., Barasch J., Budde K., Westhoff T., Schmidt-Ott K. M. Biomarkers in acute kidney injury — pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017; 219 (3): 554–572. DOI: 10.1111/apha.12764. PMID: 27474473.
  34. Pode Shakked N., de Oliveira M. H. S., Cheruiyot I., Benoit J. L., Plebani M., Lippi G., Benoit S. W., et al. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine? *Clin Biochem.* 2022; 102: 1–8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.01.006. PMID: 35093314.
  35. Lan H., Liu X., Yang D., Zhang D., Wang L., Hu L. Comparing diagnostic accuracy of biomarkers for acute kidney injury after major surgery: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102 (40): e35284. DOI: 10.1097/MD.00000000000035284. PMID: 37800811.

Поступила 19.10.2024  
 Принята 14.02.2025  
 Принята в печать 20.03.2025