

УДК 616-005.3

Ю.В. Белов,
д.м.н., академик РАН, профессор, директор ФГБНУ
РНЦХ им. академика Б.В. Петровского

П.Ф. Литвицкий,
д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий
кафедрой патофизиологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

И.А. Винокуров,
к.м.н., врач, сердечно-сосудистый хирург, младший
научный сотрудник научно-образовательного
клинического центра аорты и инвазивной кардиологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Yu.V. Belov,
MD, academician of RAS, prof., director of Federal State
Scientific Institution «Russian Scientific Center of Surgery
named after academician B.V. Petrovsky»

P.F. Litvitsky,
MD, prof., corresp. member of RAS, head of the chair
of pathophysiology of the I.M. Sechenov First MSMU

I.A. Vinokurov,
PhD, physician, cardiovascular surgeon, associate
researcher of the Educational and Clinical Center
of aorta and invasive cardiology of the I.M. Sechenov
First MSMU

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРЕДИКТОРЫ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА¹

ACUTE RENAL DYSFUNCTION AFTER CARDIAC SURGERY: PREDICTORS, MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND CRITERIA FOR DIAGNOSIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Петр Францевич Литвицкий, заведующий кафедрой
патофизиологии

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2.

Телефон: 8 (985) 769-07-38

E-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила в редакцию: 04.12.2015

Статья принята к печати: 09.12.2015

CONTACT INFORMATION:

Petr Frantsevich Litvitsky, head of the chair of patho-
physiology

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991

Tel.: 8 (985) 769-07-38

E-mail: litvicki@mma.ru

The article received: 04.12.2015

The article approved for publication: 09.12.2015

Аннотация. В работе проведен анализ современной литературы по проблемам этиологии, патогенеза, диагностики и последствий часто встречающегося после кардиохирургических операций тяжелого осложнения: острой почечной недостаточности (ОПН). Критерии диагноза ОПН обсуждаются с учетом специфики поражения почек после искусственного кровообращения или длительного периода их ишемии. Отдельно описаны способы снижения степени повреждения почек при остановке кровообращения в них во время операций на торакоабдоминальной аорте. Материалы анализируются с позиций врача-клинициста и патофизиолога. Результаты анализа могут учитываться в практике кардиохирургов, что позволит снизить частоту такого грозного осложнения как ОПН.

Annotation. This publication describes severe complication after cardiac surgery – acute renal failure; the current literature on the development of acute renal failure after cardiac surgery. In publication report reason of acute renal failure, the criteria for diagnosis are viewed. The criteria for diagnosis are discussed, taking into account the specifics of kidney damage after cardiopulmonary bypass or a long period of ischemia. The article describes methods of reducing kidney damage during cardiac arrest during thoracoabdominal aorta surgery. The information is presented in terms of the clinician, they can be applied in everyday practice of the surgeon. Accounting data presented will reduce the incidence of this complication.

Ключевые слова. Острая почечная недостаточность, операция, аорта.

Keywords. Acute renal dysfunction, surgery, aorta.

¹ Статья выполнена в рамках плановой научной работы университета, финансируемой за счет средств федерального бюджета.

При операциях на сердце органы и ткани снабжаются кровью за счет неп пульсирующего кровотока от аппарата искусственного кровообращения (ИК). Кроме того, в некоторых случаях (особенно при протезировании дуги аорты (ДА) и ее торакоабдоминального отдела (ТАА) на относительно короткий промежуток времени (обычно на 30-60 мин.) приходится выключать из кровообращения органы, снабжаемые кровью по артериям, отходящим от нисходящей аорты. В результате этого почки, требующие достаточно высокого уровня перфузионного давления, могут утрачивать свою функцию.

Острая почечная недостаточность (ОПН) после операций кардиохирургического профиля является грозным осложнением, определяющим высокую частоту летальных исходов [1]. ОПН после кардиохирургической операции развивается в 5-30% случаев [2, 3]. Критериями постановки диагноза «Почечная недостаточность» в современной литературе являются: (1) повышение уровня креатинина плазмы крови на 0,5 мг/дл от исходного или (2) уровень креатинина выше 1,3-1,5 мг/дл после операции [4]. Важно также отметить, что в послеоперационном периоде у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ОПН развивается значительно чаще. Основной причиной этого является исходно сниженная масса функционирующих нефронов в результате мультифокального атеросклероза и «гипертензивного гломерулосклероза». Именно в связи с этим после кардиохирургических вмешательств заместительная «почечная терапия» требуется у 1-3% пациентов [5, 6]. Летальность в таких случаях также высока: она достигает 60% [7]. Необходимо отметить, что даже незначительное повышение креатинина (на 0,3-0,5 мг/дл) сочетается с увеличением летальности в 3 раза, а более чем на 0,5 мг/дл приводит к ее 18-ти кратному возрастанию в сравнении с пациентами без ОПН [3].

Основными группами причин ОПН после операций на сердце и аорте считаются:

1) гиповолемия и/или эритропения в результате интраоперационной кровопотери и/или значительной гемоделиции;

2) длительная гипоперфузия почек в условиях неп пульсирующего кровотока при ИК (особенно свыше 180 мин.) или — остановки кровотока (более 30-40 мин.) в нисходящей аорте;

3) периферическая вазодилатация в результате реперфузии и образования избытка NO в клетках и биологических жидкостях организма на раннем этапе после выполнения операции;

4) необходимость использования нефротоксичных препаратов во время операции и после нее (рентгенконтрастные вещества, нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики и др.). Нефротоксические вещества могут также существенно потенцировать развитие ОПН. К примеру,

катетеризация сердца в течение 5 суток до операции увеличивает риск развития ОПН в 2 раза [8];

5) системная воспалительная реакция в результате цитотоксического действия ИК;

6) эмболия почечных артерий;

7) послеоперационный синдром «малого выброса» сердца;

8) спазм периферических артерий и гипоперфузия почек в связи с применением инотропных и вазопрессорных лекарственных средств [3].

До сих пор обсуждается также вопрос о роли ингибиторов АПФ в развитии ОПН [9]. Считается, что развитие ОПН в условиях ИК потенцируется, помимо прочих факторов, в результате активации системного воспалительного ответа, сопровождающегося нарастанием признаков вазоконстрикции, микротромбоза и микроэмболии [10]. Высвобождающийся при гемолизе эритроцитов свободный гемоглобин также обуславливает повреждение почек. Усиление гемолиза эритроцитов сочетается с истощением механизмов утилизации продуктов этого процесса, накоплением гаптоглобина и трансферина. В результате активируется каскад реакций, приводящий к повышению общего периферического сосудистого сопротивления, прокоагуляционной активности крови и повреждению тубулярной части нефронов [11].

По мнению Goligorsky M.S. [12], существенная роль в развитии ОПН принадлежит дисфункции эндотелия. Именно это патогенетическое звено рассматривается как инициальное в развитии ОПН, во многом определяющее дальнейшее течение процесса. Доказано, что ишемическое поражение почек сопровождается окислительным стрессом и образованием нитротирозидана — продукта пероксинитрита. Основным источником указанных веществ являются полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги. В результате этого в условиях ишемии тканей развивается дисфункция эндотелия [13]. В эксперименте доказано нарушение при этом синтеза вазодилататоров. Приведенные факты убедительно свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелия при ишемии почек вызывает существенное нарушение капиллярного кровотока с повреждением канальцевого эпителия [14, 15].

Считается, что повреждение клеток эндотелия происходит в результате снижения уровня NO, обеспечивающего эндотелийзависимую вазодилатацию. В этих условиях нарушаются механизмы релаксации стенок артериол, нарастает тропность полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов к поврежденным тканям, с одной стороны, и активируются процессы перекисного окисления липидов, — с другой. Такой каскад реакций приводит к нарушению гемостаза на уровне сосудов микроциркуляции и чрезмерной стимуляции системного воспалительного ответа. Это, в свою очередь, об-

условливает повреждение эндотелиальных клеток и их дисфункцию. При повреждении эндотелиального барьера в ткани поступает избыток цитокинов и протеаз, в них активируются неконтролируемые процессы генерации свободных радикалов кислорода и апоптоза клеток [16].

В условиях операций с ИК действуют и другие факторы, приводящие к ишемическому повреждению почек. С одной стороны, отсутствие пульсирующего кровотока по почечным артериям активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм с последующей вазоконстрикцией, что потенцирует повреждение почек; с другой, – кровоток в подверженной «стрессу» почке не обеспечивает должного перфузионного давления [17].

При уменьшении общего объема перфузии почки происходит повышение концентрации креатинина и нитратов в крови. Если причины, приведшие к этому состоянию, действуют длительно, то развивается олиго- и анурия. При восстановлении адекватного почечного кровотока (например, после отключения аппарата ИК) изменяется давление в почечных артериях в связи с вазодилатацией. В ответ на генерализованную гиповолемию / гипоперфузию тканей и органов активируются симпатoadреналовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, в результате чего в крови повышается уровень вазопрессина. Он дополнительно увеличивает чувствительность клеток эндотелия к веществам с вазоконстрикторным действием. При кратковременных таких реакциях функции почек восстанавливаются. Однако, если периоды ишемии и последующей реперфузии тканей и органов (в т. ч. и почек) продолжительны, то развивается их повреждение, гистологически проявляющееся отеком почечной паренхимы и сдавлением мелких артериол [18].

Наиболее опасным для организма является развитие острого некроза канальцев почек, что встречается в 20-25% случаев ОПН [7]. Его патогенез включает 4 основных фазы:

1. Фазу инициации. Она может развиваться как через несколько часов, так и через несколько суток после операции. Эта фаза характеризуется снижением кровотока в почках в результате обструкции канальцев поврежденными и погибшими эпителиальными клетками, что сочетается со снижением процесса фильтрации в клубочках. Это коррелирует с усилением ишемического повреждения ткани почек, что способствует их дополнительному повреждению.

2. Фазу длительного повреждения. В эту фазу нарастают изменения, характерные для ишемии и выявляются признаки воспаления в паренхиме и канальцах почек.

3. Фазу поддержания процесса. Она длится от одной до двух недель и характеризуется сужением про-

света артериальных сосудов и ишемией мозгового вещества почек. Одновременно в этом веществе выявляются признаки воспаления и нарушения механизмов регуляции сосудистого тонуса, что связывают с повреждением клеток эндотелия.

4. Фазу разрешения. В ходе этой стадии происходит репарация эпителиальных клеток и функционирующих нефронов. Эта стадия длится от нескольких суток до нескольких недель.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что даже при «идеальном» течении оперативного вмешательства и послеоперационного периода длительность госпитализации пациента после операции может затянуться до одной-двух недель и требует постоянного его нахождения в отделении интенсивного наблюдения, а также применения дорогостоящих методов лечения (например, таких как ультрагеомембранная фильтрация). Необходимо отметить, что после нормализации кровотока в почках ишемическое повреждение их может быть пролонгировано еще некоторое время. В связи с этим, формальный факт образования мочи по ходу самого хирургического лечения еще не является показателем нормальной почечной функции [19].

Из существенных предоперационных факторов риска, влияющих на развитие ОПН, выделяют: (а) женский пол, (б) нестабильную гемодинамику до операции, (в) наличие сахарного диабета, (г) атеросклероз периферических артерий, (д) хроническую обструктивную болезнь легких, (е) повторные хирургические вмешательства, (ж) почечную недостаточность до операции (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² или уровень креатинина более 2,1 мг/дл) [6, 20, 21]. К факторам риска относят также длительность ИК, переливание эритроцитарной массы после операции и снижение гематокрита во время ИК менее 21% [22, 23]. Для всех кардиохирургических больных найдена закономерность, заключающаяся в увеличении частоты ОПН при нарастании объема операции [24]. Артериальное давление во время ИК ниже порога ауторегуляции почки значительно уменьшает почечную перфузию, что увеличивает частоту развития почечной недостаточности. ИК само по себе снижает эффективность перфузии на 30% за счет вазоплегии. Это приводит к уменьшению оксигенации почечной ткани и ее ишемическо-реперфузионного повреждения [25].

В настоящее время показано, что наличие анемии до операции, а также потребность в переливании компонентов крови после нее, ведет к увеличению частоты ОПН [26, 27]. Если после кардиохирургической операции удастся избежать потребности во вливании компонентов крови за счет меньшей гемодилюции и меньшей кровопотери, то в послеоперационном периоде функции почек более сохранены [28].

Считается, что во время ИК при операции на сердце пациенты находятся в «начальной фазе» ишемическо-реперфузионного повреждения почки [29]. Это состояние характеризуется вазоконстрикцией внутрипочечных артериол, повышением потребности паренхимы в кислороде и, как результат, — начинающейся дисфункции проксимальных канальцев [30]. В последующем, даже если пациент «выходит» после операции без клинических проявлений ОПН, в его организме уже произошла и поддерживается активация каскада реакций системного воспалительного ответа. Почки в это время находятся в состоянии гипоксии и оксидативного стресса [29]. Именно в этот момент наличие анемии и/или переливание крови будут усиливать уже начавшиеся процессы повреждения почечной паренхимы.

В условиях переливания эритроцитарной массы такое нарастание альтерации может быть связано с особенностями заготовки и консервации донорской крови. В клинической практике используют компоненты крови, которые заготавливают от донора заранее. Во время взятия крови эритроциты подвергаются биохимическим и морфологическим изменениям, в результате чего в емкости с кровью накапливаются токсические вещества, которые могут повреждать органы-мишени при попадании в организм реципиента [31, 32, 33]. Патогенными факторами становятся значительно сниженный уровень аденозинтрифосфата, нарушение реализации эффектов оксида азота и повышенная перекисидация липидов. Указанные токсические воздействия приводят к необратимым изменениям эритроцитов, что потенцирует гемолиз, образование гемоглинированных микровезикул [34] и накопление избытка провоспалительных цитокинов [35]. При попадании «измененных» эритроцитов в кровь реципиента большую их часть начинают «атаковать» макрофаги, обуславливая высвобождение различных ионов в кровь пациента [36]. Показано, что переливание 2-х доз эритроцитарной массы может увеличивать концентрацию свободного гемоглобина в крови реципиента в 10 раз [37]. Свободный гемоглобин является высокопатогенным для почек и других органов, поскольку он нарушает микроциркуляцию в них за счет уменьшения образования NO и потенцирования эффектов прооксидантных факторов [37, 38].

Во время операции на ДА и ТАА очень важно правильно определить объем вмешательства, который регламентируется также временем «безопасной» ишемии. По данным разных авторов, время остановки кровообращения в почках безопасно в диапазоне от 30 до 60 мин. [39, 40]. В одном из исследований продемонстрировано, что пережатие аорты выше чревного ствола более чем на 25 мин. является предиктором развития почечной недостаточности [41]. Wahlberg E. опубликовал данные,

свидетельствующие о возрастании риска развития почечной недостаточности в 10 раз при ишемии почек более 50 мин. в сравнении с «безопасными» 30-ю мин. [42]. В то же время есть исследования, показавшие, что полное прекращение притока крови к почкам вызывает необратимые изменения лишь при длительности более 150 мин.! При этом даже очень низкий объем кровотока (7 мл/кг/мин.) способен поддерживать жизнеспособность почек и образование ими мочи [43].

Известны факты зависимости функции почек от величины кровяного давления и достаточной устойчивости почечной паренхимы к ишемии. Зависимость функции почек от объема перфузии закономерна: при низких объемах она угнетается, при высоких — приближается к исходной норме (при исходно нормальной функции почек!) [44]. В эксперименте на мышах было продемонстрировано снижение базового кровотока на 50% еще в течение последующих трех часов после ишемии почек длительностью 30 мин. [45].

Ввиду множества недостатков методов остановки кровообращения в почках как дополнительный фактор профилактики ОПН используется охлаждение тела пациентов, позволяющее существенно уменьшить их метаболические потребности. В эксперименте показано, что потребление кислорода почкой уменьшается до 40%, 15% и 5% при охлаждении ее паренхимы до 30°C, 20°C и 10°C соответственно [46, 47]. Охлаждение до 18°C и ниже (глубокая гипотермия) приводит к практически «абсолютной» защите почек, но ее применение ограничено множеством негативных последствий и удлинением времени операции.

При операциях на ТАА также используют гипотермию, но проводят ее в изолированном варианте. Koksoy S. et al. описали способ защиты почек путем перфузии почечных артерий охлажденным до 4°C кристаллоидным раствором [48]. Этот метод показал лучшие результаты, чем нормотермическая / гипотермическая перфузия кровью с помощью аппарата ИК [49]. В 2007 г. Белов Ю.В. и соавт. разработали метод перфузии почечных артерий раствором «Кустодиол» для защиты внутренних органов при операциях на ТАА [50, 51]. Другие авторы с 2008 г. также применяют охлажденный раствор «Кустодиол» при операциях на ТАА. При этом частота ОПН почти в 4 раза ниже, чем при перфузии раствором Рингера [52]. Основой для «защиты» почек служит локальная гипотермия, которая позволяет минимизировать метаболические процессы в почечной паренхиме. Раствор «Кустодиол» широко применяется в практике трансплантологов для «консервирования» органов перед транспортировкой. Возможность интраоперационной «консервации» почки также может благотворно влиять на результаты лечения этих больных.-

Наличие у пациента признаков почечной недостаточности перед операцией является дополнительным фактором риска повышения летальности при операциях на сердце и аорте. В этих условиях пережатие аорты и остановка кровообращения вносят дополнительный патогенный вклад в повреждение почечной паренхимы за счет сниженной толерантности ее к ишемии, артериальной гипотензии, воспалительным реакциям. Все это увеличивает риск развития инфаркта почки [53].

В настоящее время используют две схемы постановки диагноза ОПН вне зависимости от причин ее развития. В 2004 г. Acute Dialysis Quality Initiative Group разработали схему, основанную на семисуточном «окне» наблюдения после действия поражающего фактора [54]. В этой схеме имеется 3 класса степени поражения (риск, повреждение, недостаточность) и 2 класса исходов из этого состояния (потеря функции и полная почечная дисфункция) (табл. 1).

В 2007 г. рабочая группа «The Acute Kidney Injury Network» (AKIN) модифицировала классификацию RIFLE (табл. 2) для более быстрой оценки почечной функции, критерием являлось наблюдение в течение 48 ч. [55].

Из таблиц 1 и 2 следует, что первые три пункта схожи. Однако авторы классификации AKIN ориенти-

руются только на уровень креатинина в плазме крови и диурез, а авторы классификации RIFLE используют еще и оценку по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что делает оценку почечной функции более точной. В связи с этим предположением в Клинике Mayo провели исследование [56], которое оценивает обе эти классификации по отношению к рискам пациентов после кардиохирургических вмешательств. Всего в исследование было включено 4836 пациентов, оперированных на сердце. Признаки ОПН из них имели 1272 (26,3%) по AKIN и 915 (18,9%) по RIFLE. При дальнейшем изучении было выявлено, что при использовании классификации AKIN имеется как минимум 10% случаев гипердиагностики в связи с незначительным повышением уровня креатинина (до 0,3 мг/дл), что корректируется гидратацией больного и слабо влияет на исход. Также отмечается, что СКФ является более чувствительным методом для дифференцировки классов R и I [56]. Авторы делают вывод, что классификация RIFLE более адекватно отражает тяжесть клинического состояния пациентов при развитии у них ОПН после кардиохирургических операций. В наших исследованиях получены близкие данные о зависимости исхода хирургического лечения от степени повышения уровня креатинина после [57].

Таблица 1.

Критерии RIFLE для оценки ОПН

Степень поражения почек	Креатинин / скорость клубочковой фильтрации (СКФ)	Диурез
Risk	Повышение уровня креатинина x1,5 / снижение СКФ >25%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч x 6 ч.
Injury	Повышение уровня креатинина x2 / снижение СКФ >50%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч x 12 ч.
Failure	Повышение уровня креатинина x3 / снижение СКФ >75% или уровень креатинина более 4 мг/дл с быстрым ростом до 0,5 мг/дл	Диурез < 0,3 мл/кг/ч x 24 ч. или анурия 12 ч.
Loss	Персистирующая ОПН = полная утрата функции почек >4 недель	
ESRD	End-stage-renal disease (конечная стадия почечной недостаточности)	

Таблица 2.

Критерии AKIN для оценки ОПН

Стадия	Креатинин	Диурез
1 стадия	Повышение уровня креатинина x1,5 / 0,3 мг/дл	Диурез <0,5 мл/кг/ч x6 ч.
2 стадия	Повышение уровня креатинина x2	Диурез <0,5 мл/кг/ч x12 ч.
3 стадия	Повышение уровня креатинина x3 или уровень креатинина более 4 мг/дл с быстрым ростом до 0,5 мг/дл	Диурез <0,3 мл/кг/ч x24 ч. или анурия 12 ч.

В целом анализ литературных данных свидетельствует о существенной значимости тщательного контроля почечной функции у пациентов после кардиохирургических операций.

Основными причинами повреждения почек и развития ОПН являются: ишемия при остановке кровообращения и длительном периоде ИК, а также нефротоксическое действие отдельных лекарственных препаратов и компонентов переливаемой крови.

Список литературы

1. Kork F., Balzer F., Spies C.D. et al. Minor postoperative Increases of Creatinine Are associated with higher mortality and longer hospital length of stay in surgical patients // *Anesthesiology*. 2015. 22: 33-38.
2. Hoste E.A., Cruz D.N., Davenport A. et al. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury // *Int. J. Artif. Organs*. 2008; 31: 158-165.
3. Hu J., Chen R., Liu S. et al. Global incidence and outcomes of adult patients with acute kidney injury after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2015, Jun. 10. pii: S1053-0770(15)00567-4.
4. Tian J., Barrantes F., Amoateng-Adjepong Y. et al. Rapid reversal of acute kidney injury and hospital outcomes: A retrospective cohort study // *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 974-981.
5. Mehta R.H., Grab J.D., O'Brien S.M. et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery // *Circulation*. 2006; 114: 2208-2216.
6. Wijeyesundera D.N., Karkouti K., Dupuis J.Y. et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery // *JAMA*. 2007; 297: 1801-1809.
7. Jones D.R., Lee H.T. Perioperative renal protection // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008, Mar; 22(1): 193-208.
8. Del Duca D., Iqbal S., Rahme E., de Varennes B. Renal failure after cardiac surgery: Timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors // *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 1264-1267.
9. Kincaid E.H., Ashburn D.A., Hoyle J.R. et al. Does the combination of aprotinin and angiotensin-converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery? // *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80: 1388-1393.
10. Mao H., Katz N., Ariyanon W. et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury // *Blood Purif.* 2014; 37 Suppl. 2: 34-50.
11. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm // *J. Extracorp. Technol.* 2008; 40: 257-267.
12. Goligorsky M.S. Whispers and shouts in the pathogenesis of acute renal ischaemia // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 261-266.
13. Naase M., Naase-Fielitz A., Bellomo R. Cardiopulmonary bypass, hemolysis, free iron, acute kidney injury and the impact of bicarbonate // *Contrib. Nephrol.* 2010; 165: 28-32. doi: 10.1159/000313741.
14. Бадаев С.В., Томила М.А., Борисовская С.В. и др. Ремоделирование миокарда при прогрессирующей хронической недостаточности в исходе недиабетических нефропатий // *Нефрол. и диализ.* 2005; 3: 321-328. [Badaev S.V., Tomilina M.A., Borisovskaya S.V. et al. Remodeling progressive chronic myocardial insufficiency in the outcome of diabetic nephropathy // *Nephrol. i dializ.* 2005; 3: 321-328.]
15. Решетников Е.А., Чуванов М.Б., Денисов А.Ю. и др. Экстракорпоральная детоксикация в комплексном лечении хирургического сепсиса // *Хирургия.* 2001; 1: 71-72. [Reshetnikov E.A., Chuvanov M.B., Denisov A.Yu. et al. Extracorporeal detoxification in treatment of surgical sepsis // *Khirurgiya.* 2001; 1: 71-72.]
16. Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: New paradigms and innovative therapies // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010; 24: 990-1001.
17. Vermeulen Windsant I.C., de Wit N.C., Sertorio J.T. et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage // *Front. Physiol.* 2014, Sep. 8; 5: 340.
18. Maringer K., Sims-Lucas S. The multifaceted role of the renal microvasculature during acute kidney injury // *Pediatr. Nephrol.* 2015, Oct. 22.
19. O'Brien M.M., Gonzales R., Shroyer A.L. et al. Modest serum creatinine elevation affects adverse outcome after general surgery // *Kidney Int.* 2002; 62: 585-592.
20. Karkouti K., Wijeyesundera D.N., Yau T.M. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: Focus on modifiable risk factors // *Circulation*. 2009; 119: 495-502.
21. Perez-Valdivieso J.R., Monedero P., Vives M. et al. Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study // *Nephrol.* 2009; 10: 27.
22. Ferraris V.A., Ferraris S.P., Saha S.P. et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline // *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: 27-86.
23. Birnie K., Verheyden V., Pagano D. et al. Predictive models for kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) defined acute kidney injury in UK cardiac surgery // *Crit. Care.* 2014, Nov. 20; 18(6): 606.
24. Thakar C.V., Arrigain S., Worley S. et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 162-168.
25. Kumar A.B., Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury // *Anesthesiology.* 2011; 114: 964-970.
26. Karkouti K., Wijeyesundera D.N., Yau T.M. et al. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury

- after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients // *Anesthesiology*. 2011; 115: 523–530.
27. Karkouti K., Wijeyesundera D.N., Yau T.M. et al. Advance targeted transfusion in anemic cardiac surgical patients for kidney protection: An unblinded randomized pilot clinical trial // *Anesthesiology*. 2012; 116: 613–621.
 28. Huybregts R.A., de Vroeghe R., Jansen E.K. et al. The association of hemodilution and transfusion of red blood cells with biochemical markers of splanchnic and renal injury during cardiopulmonary bypass // *Anesth. Analg.* 2009; 109: 331–339.
 29. Ho J., Lucy M., Krokhn O. et al. Mass spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: A nested case–control study // *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 584–595.
 30. Redfors B., Bragadottir G., Sellgren J. et al. Acute renal failure is NOT an ‘acute renal success’ – a clinical study on the renal oxygen supply / demand relationship in acute kidney injury // *Crit. Care Med.* 2010; 38: 1695–1701.
 31. Almac E., Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007; 21: 195–208.
 32. Leaf D.E., Rajapurkar M., Lele S.S. et al. Plasma catalytic iron, AKI, and death among critically ill patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014, Nov. 7; 9(11): 1849–1856.
 33. Tinmouth A., Fergusson D., Yee I.C. et al. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill // *Transfusion*. 2006; 46: 2014–2027.
 34. Donadee C., Raat N.J., Kaniyas T. et al. Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell-free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion // *Circulation*. 2011; 124: 465–476.
 35. Lasocki S., Longrois D., Montravers P., Beaumont C. Heparin and anemia of the critically ill patient: Bench to bedside // *Anesthesiology*. 2011; 114: 688–694.
 36. Vermeulen Windsant I.C., Hanssen S.J., Buurman W.A., Jacobs M.J. Cardiovascular surgery and organ damage: Time to reconsider the role of hemolysis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 142: 1–11.
 37. Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2024–2033.
 38. Watanabe G., Ohtake H., Tomita S. et al. Tepid hypothermic (32°C) circulatory arrest for total aortic arch replacement: a paradigm shift from profound hypothermic surgery // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2011; 12: 952–955.
 39. Pacini D., Pantaleo A., Di Marco L. et al. Visceral organ protection in aortic arch surgery: Safety of moderate hypothermia // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014, Sep.; 46(3): 438–443.
 40. Yang S.S., Park K.M., Roh Y.N. et al. Renal and abdominal visceral complications after open aortic surgery requiring supra-renal aortic cross clamping // *J. Korean Surg. Soc.* 2012; 83: 162–170.
 41. Wahlberg E., Dimuzio P.J., Stoney R.J. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease: The influence of clamping time on renal function // *J. Vasc. Surg.* 2002; 36: 13–18.
 42. Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Свободов А.А. Системы вспомогательного и заместительного кровообращения. М. Изд. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2000: 196 с.
[Bokeriya L.A., Shatalov K.V., Svobodov A.A. Auxiliary systems and substitution of circulation. M. SCHS named after A.N. Bakulev RAMS. 2000: 196 p.]
 43. Белов Ю.В., Комаров Р.Н. Руководство по хирургии торакоабдоминальных аневризм аорты. М. МИА. 2009: 464 с.
[Belov Yu.V., Komarov R.N. Guidelines for thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. M. MIA. 2009: 464 p.]
 44. Regner K.R., Roman R.J. Role of medullary blood flow in the pathogenesis of renal ischemia-reperfusion injury // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2012; 21: 33–38.
 45. Harvey R.B. Effects of temperature on function of isolated dog kidney // *Amer. J. Physiol.* 1959; 197: 181–186.
 46. Semb G., Krog J., Johansen K. Renal metabolism and blood flow during local hypothermia, studied by means of renal perfusion in situ // *Acta Chir. Scand. Suppl.* 1960; 253: 196–202.
 47. Köksoy C., LeMaire S.A., Curling P.E. et al. Renal perfusion during thoracoabdominal aortic operations: Cold crystalloid is superior to normothermic blood // *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73: 730–738.
 48. Lemaire S.A., Jones M.M., Conklin L.D. et al. Randomized comparison of cold blood and cold crystalloid renal perfusion for renal protection during thoracoabdominal aortic aneurysm repair // *J. Vasc. Surg.* 2009; 49: 11–19.
 49. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Гулешов В.А. Патент на изобретение № 2343856. Способ защиты висцеральных органов при хирургическом лечении торакоабдоминальных аневризм аорты. Приоритет изобретения от 15.05.2007 г. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 20.01.2009.
[Belov Yu.V., Komarov R.N., Guleshov V.A. The patent for the invention № 2343856. The method of protection of visceral organs in the surgical treatment of thoracoabdominal aortic aneurysms. The priority of invention from 15.05.2007 Registered in the State Register of Inventions of the Russian Federation 20.01.2009.]
 50. Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Степаненко А.Б. и др. Способ защиты висцеральных органов в хирургии торакоабдоминальной аорты: Сборник тезисов уральской региональной научно-практической конференции «Современные возможности лечения заболеваний сердца и сосудов», Екатеринбург, 13–14 декабря 2007; *Екатеринбург*: Уральский центр академического обслуживания: 11–12.
[Belov Yu.V., Komarov R.N., Stepanenko A.B. et al. A method for protecting the visceral organs in thoraco-

- abdominal aortic surgery: Abstracts of the Ural regional scientific-practical conference «Current treatment options for diseases of the heart and blood vessels», Ekaterinburg, 13-14 December 2007; *Ekaterinburg: Ural Academic Service Center*: 11-12.]
51. Tshomba Y., Kahlberg A., Melissano G. et al. Comparison of renal perfusion solutions during thoracoabdominal aortic aneurysm repair // *J. Vasc. Surg.* 2013; S0741-5214(13)01798-1799.
 52. Kudo F.A., Nishibe T., Miyazaki K. et al. Postoperative renal function after elective abdominal aortic aneurysm repair requiring suprarenal aortic cross-clamping // *Surg. Today.* 2004; 34: 1010–1013.
 53. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute Dialysis Quality Initiative Group. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* 2004; 8: 204–212.
 54. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care.* 2007; 11: 31.
 55. Englberger L., Suri R.M., Li Z. et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery // *Critical Care.* 2011; 15(1): 16.
 56. Englberger L., Suri R.M., Schaff H.V. RIFLE is not RIFLE: On the comparability of results // *Crit. Care.* 2009; 13: 429.
 57. Белов Ю.В., Катков А.И., Винокуров И.А. Риски и возможности профилактики развития острой почечной недостаточности у пациентов после операции на сердце // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015; 3: 18-23.
[Belov Yu.V., Katkov A.I., Vinokurov I.A. Risks and possible prevention of acute renal failure in patients following heart surgery // *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2015; 3: 18-23.]