

<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-69-81>

Факторы, определяющие динамику содержания свободного гемоглобина в плазме крови при выполнении кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения: проспективное наблюдательное исследование

А.Е. Баутин^{ID*}, А.О. Маричев^{ID}, Л.И. Карпова^{ID},
А.М. Радовский^{ID}, Е.К. Барыгин^{ID}, А.К. Гусенова^{ID},
Н.В. Блохина^{ID}, В.В. Осовских^{ID}, Г.Н. Аблесимов^{ID},
В.К. Гребенник^{ID}, М.Л. Гордеев^{ID}

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Отрицательные эффекты свободного гемоглобина (Hbf) способны значительно ухудшить результаты операций на сердце. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Изучить динамику содержания Hbf при кардиохирургических вмешательствах, выполненных в условиях искусственного кровообращения (ИК), выявить основные факторы увеличения концентрации Hbf. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В проспективное одноцентровое когортное описательное исследование включено 50 пациентов (38 [76 %] мужчин и 12 [24 %] женщин), которым выполнялись операции на сердце в условиях ИК. Содержание Hbf в плазме определяли на основе модифицированного гемоглобинцианидного метода. Hbf контролировали перед операцией, во время ИК (через 10 мин после начала, затем каждые 30 мин) и через каждые 6 ч на протяжении двух суток. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Выявлено повышение уровня Hbf при 90 % операций. В 8 % случаев гемолиз носил умеренный характер ($0,1 < \text{Hbf} \leq 0,4$ г/л), в 48 % — выраженный ($0,4 < \text{Hbf} < 1$ г/л), тяжелый гемолиз ($\text{Hbf} \geq 1$ г/л) был отмечен после 34 % операций. Установлено, что после завершения ИК концентрация Hbf быстро снижается и уже через 12 ч достигает дооперационного уровня. При логистическом регрессионном анализе был обнаружен фактор риска развития тяжелого гемолиза — время пережатия аорты ($p = 0,036$), со значением отношения шансов 1,038. Установлена положительная сильная корреляция ($r = 0,76$;

Factors that determine cell-free hemoglobin concentration in blood prime during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study

A.E. Bautin^{ID*}, A.O. Marichev^{ID}, L.I. Karpova^{ID},
A.M. Radovskiy^{ID}, E.K. Barygin^{ID}, A.K. Gusenova^{ID},
N.V. Blokhina^{ID}, V.V. Osovskikh^{ID}, G.N. Ablesimov^{ID},
V.K. Grebennik^{ID}, M.L. Gordeev^{ID}

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Abstract

INTRODUCTION: Plasma cell-free hemoglobin (Hbf) has a negative effect on the results of cardiac surgery. **OBJECTIVE:** Analysis of the dynamics of the Hbf during cardiosurgical operations with CPB. Identification of the main factors for increasing the Hbf. **MATERIALS AND METHODS:** A prospective, single-center, cohort study included 50 patients who underwent cardiac surgery with CPB. Hbf was monitored before surgery, during CPB (10 minutes after the start, then every 30 minutes) and every 6 hours for two days. **RESULTS:** An increase in Hbf levels was found in 90 % of surgical procedure. In 8 % of cases, hemolysis was mild ($0.1 < \text{Hbf} \leq 0.4$ g/l), in 48 % — moderate ($0.4 < \text{Hbf} < 1$ g/l), severe ($\text{Hbf} \geq 1$ g/l) was after 34 % of operations. After weaning from CPB Hbf rapidly decreases and after 12 hours drop to the preoperative level. Aortic cross-clamping is a risk factor with an odds ratio of 1.038 ($p = 0.036$). A positive correlation was established between the Hbf level and the duration of CPB ($r = 0.76$; $p < 0.001$). In ROC-analysis, a good predictive ability for development of severe hemolysis was demonstrated by the time of CPB: AUC 0.74 ($p = 0.014$) with a threshold value of 76 minutes. During CABG, severe hemolysis developed significantly less frequently than during valve corrections — 12.5 % versus 44.1 %, $p = 0.026$. Hbf content was significantly lower with an initial hemoglobin concentration < 140 g/l than in patients with an initial hemoglobin level ≥ 140 g/l — 0.7 (0.5; 0.95) g/l versus

$p < 0,001$) между уровнем Hbf и длительностью ИК. При ROC-анализе хорошую предсказательную способность по отношению к развитию тяжелого гемолиза продемонстрировало время ИК: площадь под кривой 0,74 ($p = 0,014$) с пороговым значением, равным 76 мин. При операциях коронарного шунтирования тяжелый гемолиз развивался значительно реже, чем при операциях со вскрытием камер сердца и активным использованием кардиотомного отсоса — 12,5 vs 44,1 %, $p = 0,026$. В исследуемой выборке пациентов содержание Hbf было значительно ниже при исходной концентрации гемоглобина < 140 г/л, чем у пациентов с исходным уровнем гемоглобина ≥ 140 г/л — 0,7 (0,5; 0,95) г/л vs 0,9 (0,7; 1,28) г/л, $p = 0,036$. **ВЫВОДЫ:** Гемолиз характерен для абсолютного большинства кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях ИК. На выраженность гемолиза влияют время пережатия аорты и продолжительность ИК, вид хирургического вмешательства, содержание гемоглобина до начала ИК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемолиз, свободный гемоглобин, искусственное кровообращение

* Для корреспонденции: Баутин Андрей Евгеньевич — д-р мед. наук, доцент, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: bautin_ae@almazovcentre.ru

☑ Для цитирования: Баутин А.Е., Маричев А.О., Карпова Л.И., Радовский А.М., Барыгин Е.К., Гусенова А.К., Блохина Н.В., Осовских В.В., Аблесимов Г.Н., Гребенник В.К., Гордеев М.Л. Факторы, определяющие динамику содержания свободного гемоглобина в плазме крови при выполнении кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения: проспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2024;1:69–81. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-69-81>

✉ Поступила: 23.05.2023

📄 Принята к печати: 08.11.2023

📅 Дата онлайн-публикации: 27.01.2024

0.9 (0.7; 1.28) g/l, $p = 0.036$. **CONCLUSIONS:** Hemolysis is typical for the cardiac surgeries with CPB. The time of aortal clamping and CPB, the type of surgcry, the hemoglobin content before surgcry have an impact on the severity of hemolysis.

KEYWORDS: Hemolysis, Free hemoglobin, cardiopulmonary bypass

* For correspondence: Andrei E. Bautin — MD, PhD, Head of research division in anesthesiology and intensive care, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; e-mail: bautin_ae@almazovcentre.ru

☑ For citation: Bautin A.E., Marichev A.O., Karpova L.I., Radovskiy A.M., Barygin E.K., Gusenova A.K., Blokhina N.V., Osovskikh V.V., Ablesimov G.N., Grebennik V.K., Gordeev M.L. Factors that determine cell-free hemoglobin concentration in blood prime during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. Annals of Critical Care. 2024;1:69–81. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-69-81>

✉ Received: 23.05.2023

📄 Accepted: 08.11.2023

📅 Published online: 27.01.2024

doi: 10.21320/1818-474X-2024-1-69-81

Введение

Отрицательные эффекты свободного гемоглобина (Hbf), образующегося при кардиохирургических вмешательствах, способны значительно ухудшить результаты операций на сердце, что требует продолжения поиска эффективных мер профилактики и коррекции этого патологического состояния [1–4]. Необходимо отметить, что в условиях использования современного хирургического оборудования, снижения травматично-

сти операций на сердце и применения неагрессивных технологий искусственного кровообращения (ИК) гемолиз продолжает сопровождать почти каждое кардиохирургическое вмешательство [2, 4, 5]. Одним из отрицательных последствий ИК является повреждение клеточных элементов крови, приводящее к гемолизу [1, 5–8]. При разрушении мембраны эритроцитов из них выходит Hbf. В организме существует несколько механизмов, предотвращающих развитие нежелательных последствий повышения продуктов внутрисосудистого

лизиса эритроцитов: гаптоглобин, макрофаги и гемопексин [9–12].

Когда способность внутрисосудистых механизмов элиминации HbF исчерпана, уровень HbF в крови возрастает. Это влечет за собой неблагоприятные клинические последствия, вызванные действием продуктов деградации HbF: «свободного» гема и железа, а также повышением активности аргиназы-1, накоплением асимметричного диметиларгинина [11, 12].

Патологическое воздействие HbF опосредовано множеством механизмов: прямым цитотоксическим и прооксидантным действием на ткани [13–15], связыванием эндогенного оксида азота (NO) [12, 15–17] с последующим нарушением микроциркуляции, стимуляцией адгезии лейкоцитов в сосудистом русле, воспалением и тромбозом [18].

Гемолиз, связанный с ИК, может существенно осложнять течение раннего послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов, увеличивать время нахождения в отделении реанимации, отрицательно влиять на восстановление и ухудшать результаты операции в целом. Сегодня наиболее изученным осложнением при кардиохирургических вмешательствах, ассоциированным с негативным воздействием HbF, является острое повреждение почек. По данным разных исследований, частота повреждения почек после операций, выполненных в условиях ИК, может достигать 30–50 % [1, 3, 19, 20]. Острое почечное повреждение, в свою очередь, затрудняет восстановление после кардиохирургических вмешательств у 30 % пациентов, повышая риск смерти во время госпитализации в 5 раз [4, 14, 21].

Прямое цитотоксическое, провоспалительное и прооксидантное действие HbF, а также нарушение микроциркуляции приводят к повреждению слизистой оболочки кишечника. Существуют данные, подтверждающие связь этого осложнения с выраженностью гемолиза [17].

Кроме указанной выше висцеральной дисфункции, обусловленной повреждением эритроцитов, HbF оказывает негативное влияние на систему гемостаза. Основные нежелательные эффекты плазменного гемоглобина на функцию тромбоцитов, скорее всего, опосредованы снижением биодоступности оксида азота [18, 22].

Сегодня нет единого мнения о нормальных значениях содержания HbF в плазме крови. Для биохимических анализаторов, используемых в клинике, обычно принимается референсный интервал 0,0–0,3 г/л. В то же время в литературе указывается, что у здоровых лиц уровень HbF был в пределах $0,0767 \pm 0,0043$ г/л [23]. В другом исследовании у практически здоровых людей — $0,0306 \pm 0,009$ г/л [7]. У пациентов кардиохирургического профиля повышение содержания HbF принято подразделять на степени, в соответствии с тяжестью клинических проявлений гемолиза. Так, Максимович Е.Н. и соавт. в своих работах за отсутствие гемолиза принимают уровень $HbF \leq 0,1$ г/л, за низкий гемолиз — $0,1 \text{ г/л} < HbF < 0,5 \text{ г/л}$, за выраженный гемолиз

$HbF \geq 0,5 \text{ г/л}$ [8, 23–25]. Чумакова С.П. и соавт., изучавшие влияние осмотической резистентности эритроцитов на развитие гемолиза при аортокоронарном шунтировании (АКШ), выделили умеренный гемолиз ($HbF < 0,4 \text{ г/л}$) и выраженный гемолиз ($HbF \geq 0,4 \text{ г/л}$) [26].

В доступных для анализа источниках литературы указывается на развитие гемолиза при 70–90 % кардиохирургических вмешательств с использованием ИК [22, 26–28]. В этих работах сообщается о повышении концентрации HbF в периоперационном периоде в диапазоне от 0,2 до 1,2 г/л. Многие авторы выявили связь выраженного гемолиза с развитием послеоперационных осложнений [2, 22, 24, 27, 28]. Следует отметить, что большинство из указанных исследований были выполнены при АКШ. Кроме того, в работах не представлен глубокий анализ интраоперационной динамики содержания HbF, авторы ограничивались пробами крови до операции и после отключения ИК.

Таким образом, проблема отрицательных эффектов HbF, образующегося при кардиохирургических вмешательствах, требует продолжения изучения. Гемолиз остается неизбежным осложнением кардиохирургических вмешательств, невзирая на улучшение хирургической техники и модернизацию перфузиологического обеспечения [5]. Несмотря на растущий в последнее время интерес к клиническим проявлениям, обусловленным повреждающим действием HbF, его негативное влияние на организм остается недооцененным. Требуют уточнения вопросы динамики высокого содержания HbF в периоперационном периоде. Крайне важно выявить факторы как со стороны технических особенностей операции и ИК, так и определяемые состоянием пациента, влияющие на увеличение содержания HbF.

Цель исследования

Цель исследования — изучить динамику содержания HbF в плазме крови при кардиохирургических вмешательствах, выполненных в условиях ИК, а также выявить основные факторы увеличения концентрации HbF.

Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое когортное описательное исследование факторов, определяющих динамику содержания HbF в плазме крови при выполнении кардиохирургических вмешательств в условиях ИК. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (заседание № 06-21 от 15 июня 2021 г.). Были определены следующие критерии включения в исследование: под-

писанное информированное согласие; возраст старше 18 лет; планируемое кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК. Критериями не включения считали: проведенные менее чем за 1 мес. до операции гемотрансфузии; использование менее чем за 1 мес. до операции устройств вспомогательного кровообращения. Критериями исключения определили: гемотрансфузии в периоперационном периоде; использование устройств вспомогательного кровообращения в послеоперационном периоде.

В исследование включили 50 пациентов: 36 (72 %) мужчин и 14 (28 %) женщин, средний возраст составил $59,3 \pm 10,7$ года. Спектр операций включал АКШ (16), вмешательства на клапанном аппарате сердца (17), сочетанные операции (11), реконструкции восходящей аорты (3), прочие кардиохирургические вмешательства (3). Средняя длительность ИК составила $83,3 \pm 33,5$ мин, пережатия аорты — $55,4 \pm 21,7$ мин.

Анестезиологическое обеспечение и ИК (включая кровяную изотермическую кардиоплегию) осуществлялись в соответствии с принятым в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» протоколом. Всем пациентам проводилась общая комбинированная анестезия с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Для индукции использовали внутривенную инфузию пропофола в сочетании с введением фентанила и рокурония бромид. Поддержание анестезии осуществляли ингаляцией севофлурана с внутривенным введением фентанила.

После введения расчетной дозы гепарина (200 ЕД/кг) выполнялась канюляция по схеме: правое предсердие (или раздельная канюляция верхней и нижней полых вен) — восходящая аорта. Размеры аортальной и венозных канюль, а также объемная скорость перфузии рассчитывались перед операцией исходя из роста, массы и площади поверхности тела пациента.

ИК проводили на аппаратах Stokert S5 (Sorin Group, Германия) с применением оксигенаторов Inspire 8/8F (LivaNova, Италия). Объем первичного заполнения контура ИК составлял 1,5 л (коллоидные и кристаллоидные растворы, маннитол, натрия гидрокарбонат 4 %, аминокaproновая кислота). Объемная скорость перфузии соответствовала перфузионному индексу $2,5 \text{ л/мин/м}^2$. ИК проводилось в условиях нормотермии и поверхностной гипотермии ($32\text{--}35^\circ\text{C}$), Среднее значение температуры во время ИК составило $34,5 \pm 1,4^\circ\text{C}$.

Применяли методику бескровного заполнения контура ИК. Перед началом и во время ИК аутоэкскузию не выполняли. По окончании ИК вытесняли кровь из контура кристаллоидными растворами.

При операциях со вскрытием полостей сердца применяли дренаж левого желудочка (кардиотомный насос). Максимальная скорость работы кардиотомного насоса составляла 300 мл/мин (после снятия зажима с аорты), коронарного (правого) — 800 мл/мин.

После выполнения основного этапа операции и отключения аппарата ИК проводили нейтрализацию гепарина протамина сульфатом.

Во время анестезии и ИК осуществлялся мониторинг витальных функций (инвазивный мониторинг артериального давления, центрального венозного давления, давления в легочной артерии, температуры тела в двух точках, электрокардиография, пульсоксиметрия, темп диуреза), в течение всей операции проводили контроль газового и электролитного состава крови, уровня гемоглобина, гематокрита.

После операции все пациенты доставлялись в отделение реанимации. Ведение послеоперационного периода осуществлялось по внутреннему протоколу. Проводился мониторинг витальных функций, забор проб крови для анализа, при необходимости подбор инотропной и вазопрессорной терапии (в соответствии с показателями центральной гемодинамики и венозной сатурации), инфузионно-трансфузионная терапия, почасовой контроль диуреза. Экстубация трахеи выполнялась у пациентов с ясным сознанием, после восстановления мышечного тонуса и эффективного самостоятельного дыхания.

В ходе исследования оценивались следующие лабораторные показатели: содержание HbF, гемоглобин, гематокрит. Забор проб крови осуществлялся из центрального венозного катетера или непосредственно из контура ИК.

Содержание HbF в плазме определяли на основе модифицированного гемоглобинцианидного метода и последующего фотометрирования с использованием анализатора HemoCue Plasma/Low Hb (HemoCue AB, Швеция). Были определены следующие точки исследования HbF: перед операцией; через 10 мин после начала ИК, затем каждые 30 мин ИК (40, 70, 100, 130 и 160 мин от начала ИК); после отключения ИК. В послеоперационном периоде HbF определяли через 3 ч после окончания ИК, далее — каждые 6 ч в течение двух суток после отключения ИК.

За отсутствие гемолиза мы принимали случаи, когда HbF не повышался более чем на 0,1 г/л над дооперационным уровнем, за умеренный гемолиз — $0,1 < \text{HbF} \leq 0,4 \text{ г/л}$, за выраженный гемолиз — $\text{HbF} > 0,4 \text{ г/л}$ [23, 26, 27]. Учитывая полученные в нашем исследовании данные, свидетельствующие о высоком содержании HbF, мы дополнительно выделили степень тяжелого гемолиза с уровнем $\text{HbF} \geq 1 \text{ г/л}$. Указанные степени тяжести гемолиза определялись для каждого пациента по максимальному значению HbF, обнаруженному на любом из этапов исследования.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью пакета MedCalc Statistical Software 20.218 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Нормальный характер распределения полученных данных проверяли с помощью теста Шапиро—Уилка. Межгрупповые сравнения количественных

показателей при распределении, отличном от нормального, проводили с помощью теста Манна—Уитни для несвязанных выборок и с использованием критерия Уилкоксона для связанных выборок. При нормальном распределении для сравнения несвязанных и связанных выборок использовали *t*-критерий Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера. При многогрупповом сравнении несвязанных и связанных (этапы исследования) групп использовали поправку Бонферрони.

С помощью метода логистической регрессии оценивали влияние независимых переменных на зависимые, закодированные бинарно. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) и значимость влияния *p*. Для оценки разделительной способности независимых переменных выполняли ROC-анализ, в который включали показатели, влиявшие на зависимую переменную. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (AUC), 95% ДИ и *p*. Пороговое значение переменной определяли по индексу Юдена.

Для оценки наличия корреляционной связи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (*r*).

Данные представлены в виде: среднее арифметическое $\pm$ стандартное квадратичное отклонение ($M \pm SD$) для выборок с нормальным распределением и в виде медианы с указанием 25-го и 75-го процентилей (медиана [Q1; Q3]) при распределении, отличном от нормального. За критический уровень значимости различий принимали $p = 0,05$.

Результаты исследования

Гемолиз в интраоперационном периоде

Выполненное исследование показало, что интраоперационный гемолиз отсутствовал только в 5 (10 %) наблюдениях (не было отмечено интраоперационного прироста HbF более чем на 0,1 г/л в сравнении с дооперационным значением). Умеренный гемолиз ($0,1 < \text{HbF} \leq 0,4$ г/л) был обнаружен у 4 (8 %) пациентов, выраженный гемолиз ($0,4 \text{ г/л} < \text{HbF} < 1 \text{ г/л}$) — у 24 (48 %) пациентов, тяжелый гемолиз ($\text{HbF} \geq 1 \text{ г/л}$) наблюдался в 17 (34 %) случаях. Максимальное значение HbF, обнаруженное на всех этапах исследования для каждого пациента, составило $0,83 \pm 0,36$ г/л с диапазоном от 0,3 до 1,9 г/л.

Изменения концентрации HbF во время кардиохирургических операций представлены в табл. 1. Уже через 40 мин после начала ИК концентрация HbF значимо превышала дооперационные показатели. Необходимо отметить, что рост содержания HbF продолжался на протяжении всего периода ИК.

Таблица 1. Динамика содержания HbF на этапах искусственного кровообращения, медиана (Q1; Q3)

Table 1. Dynamics of the content of HbF in the body of cardiopulmonary bypass, median (Q1; Q3)

Этап исследования	Число наблюдений	Содержание свободного гемоглобина, г/л
До ИК	50	0,3 (0,2; 0,3)
Через 10 мин ИК	50	0,2 (0,2; 0,3)
Через 40 мин ИК	47	0,4 (0,3; 0,5)**
Через 70 мин ИК	31	0,4 (0,4; 0,65)**
Через 100 мин ИК	16	0,7 (0,5; 0,8)*
Через 130 мин ИК	10	0,7 (0,6; 1,3)*
Через 160 мин ИК	5	1,1 (0,9; 1,6)*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, при сравнении с исходными значениями.
ИК — искусственное кровообращение.

Концентрация HbF непосредственно после отключения аппарата ИК и перехода на самостоятельное кровообращение составила $0,81 \pm 0,35$ г/л. Содержание HbF на этом этапе операции зависело от длительности периода ИК. Мы разделили всю выборку из 50 операций на пять групп в зависимости от продолжительности ИК: менее 60 мин (14 наблюдений), от 60 до 89 мин (15 наблюдений), от 90 до 119 мин (10 пациентов), от 120 до 149 мин (6 пациентов) и более 149 мин (5 пациентов). Как следует из данных, представленных на рис. 1, имелась тенденция к повышению содержания HbF по мере увеличения продолжительности ИК. Для групп с продолжительностью ИК 120–149 мин и более 149 мин различие с группой ИК менее 60 мин было статистически значимым.

Влияние продолжительности ИК на содержание HbF подтвердилось и при корреляционном анализе. Мы обнаружили сильную значимую ($p < 0,001$) корреляцию с коэффициентом 0,76 между концентрацией HbF и продолжительностью ИК. Результаты корреляционного анализа приведены на рис. 2.

Гемолиз в послеоперационном периоде

Динамика содержания HbF в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств во всей выборке из 50 пациентов представлена на графике (рис. 3). Исследование выявило быстрое нарастание концентрации HbF с достижением максимума к моменту окончания ИК. Период повышения концентрации HbF был непродолжительным, и снижение концентрации HbF отмечалось через 12 ч после окончания ИК, причем к этому моменту данный показатель значимо не отличался от исходного значения (см. рис. 3). Обратил на себя внимание факт снижения содержания HbF ниже исходного значе-

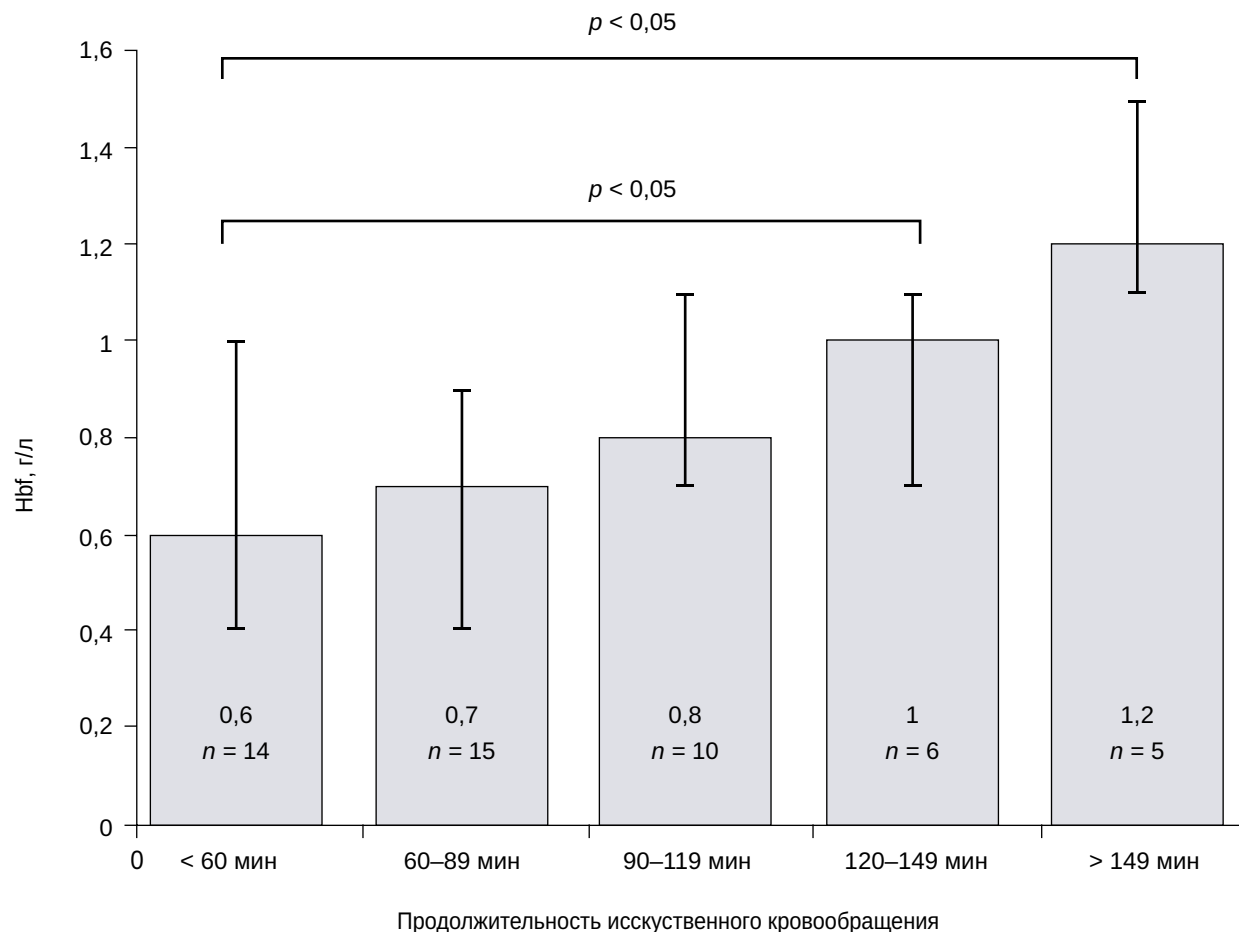


Рис. 1. Содержание свободного гемоглобина после отключения аппарата искусственного кровообращения в группах с различной продолжительностью периода искусственного кровообращения. Данные представлены в виде медианы (Q1; Q3)

Fig. 1. The content of free hemoglobin after turning off the heart-lung machine in groups with different duration of the period of cardiopulmonary bypass. Data are presented as median (Q1; Q3)

ния через сутки после завершения ИК. Мы объясняем это явление улучшением гемодинамических показателей после выполненного кардиохирургического вмешательства и ростом темпа диуреза, что способствовало элиминации Hbf из кровотока.

Выявленная во всей выборке из 50 пациентов динамика концентрации Hbf в послеоперационном периоде могла быть не характерна для случаев с тяжелым гемолизом. С целью изучения такой возможности мы выделили подгруппу из 17 пациентов с тяжелым гемолизом. Уровень обнаруженной максимальной концентрации Hbf у этих больных был не менее 1 г/л. Динамика концентрации Hbf в этих клинических случаях представлена на рис. 4. Обращает на себя внимание значимо более высокое значение Hbf после отключения ИК. Однако динамика снижения содержания Hbf не отличалась от таковой в общей выборке из 50 пациентов. Уже через 12 ч после прекращения ИК уровень Hbf в случаях тяжелого гемолиза не отличался от дооперационного.

Анализ факторов риска развития гемолиза

При анализе факторов риска развития гемолиза оказалось, что наибольшее влияние на повышение концентрации Hbf оказывают продолжительность пережатия аорты и ИК. При многогрупповом анализе мы обнаружили значимые различия в продолжительности пережатия аорты и ИК между группами выраженного и тяжелого гемолиза в сравнении с группой умеренного гемолиза (табл. 2).

При логистическом регрессионном бивариантном анализе факторов риска развития тяжелого гемолиза был обнаружен только один значимый фактор — время пережатия аорты ($p = 0,036$), со значением ОШ, равным 1,038, и 95% ДИ 1,003–1,075.

Выполненный ROC-анализ обнаружил хорошую прогностическую способность по отношению развития тяжелого гемолиза у времени пережатия аорты ($p = 0,002$) с площадью под кривой 0,79. Пороговое зна-

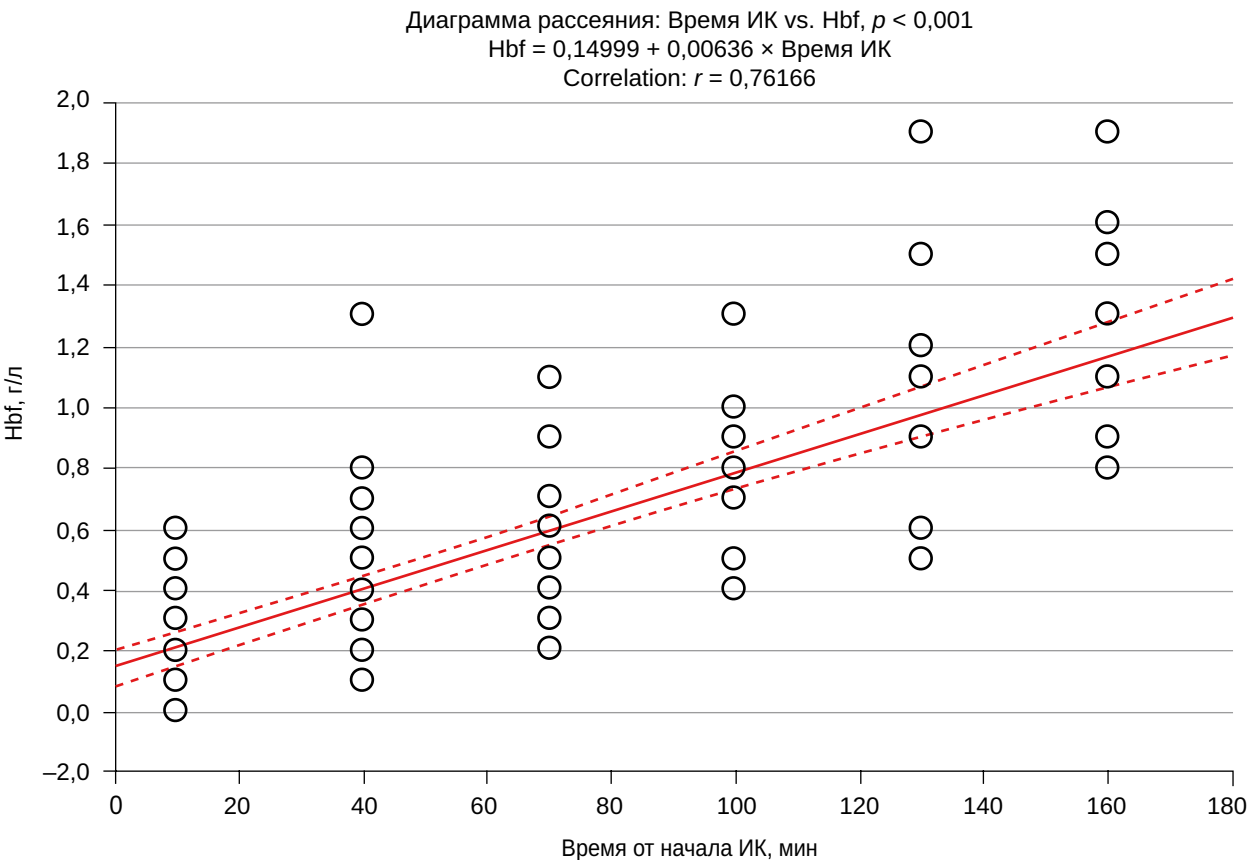


Рис 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи содержания свободного гемоглобина и продолжительности искусственного кровообращения. Обнаружена значимая корреляция ($p < 0,001$) с коэффициентом $r = 0,76$

Fig. 2. The results of the correlation analysis of the relationship between the content of free hemoglobin and the duration of cardiopulmonary bypass. A significant correlation was found ($p < 0.001$) with a coefficient $r = 0.76$

Таблица 2. Данные о пациентах и об особенностях оперативных вмешательств в группах с различной выраженностью гемолиза. Медиана (Q1; Q3), $n = 50$			
Table 2. Data on patients and features of surgical interventions in groups with different severity of hemolysis. Median (Q1; Q3), $n = 50$			
Показатель	Без гемолиза и умеренный гемолиз	Выраженный гемолиз	Тяжелый гемолиз
Число пациентов, абс. (%)	9 (18 %)	24 (48 %)	17 (34 %)
Возраст, лет	57 (34; 64)	61 (51; 68,3)	60 (59; 64,3)
Женский пол, абс. (%)	3 (33,3 %)	6 (25 %)	5 (29,4 %)
Масса тела, кг	85 (55; 93)	85 (71,5; 96)	82 (74; 98,3)
Продолжительность ИК, мин	51 (44; 68)	84 (68,8; 96,8) **	90 (56; 125) *
Продолжительность пережатия аорты, мин	37 (34; 47)	53 (43,8; 60,5)**	68 (49; 87)*
Число АКШ, абс. (%)	5 (55,6 %)	9 (37,5 %)	2 (11,8 %)
Гемоглобин исходно, г/л	129 (124; 139)	135 (125,8; 140,8)	148 (135,8; 150,3)
Hbf макс., г/л	0,4 (0,3; 0,4)	0,7 (0,6; 0,8)***	1,1 (1; 1,3) **
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, при сравнении с группой отсутствия и умеренного гемолиза. АКШ — аортокоронарное шунтирование; ИК — искусственное кровообращение.			

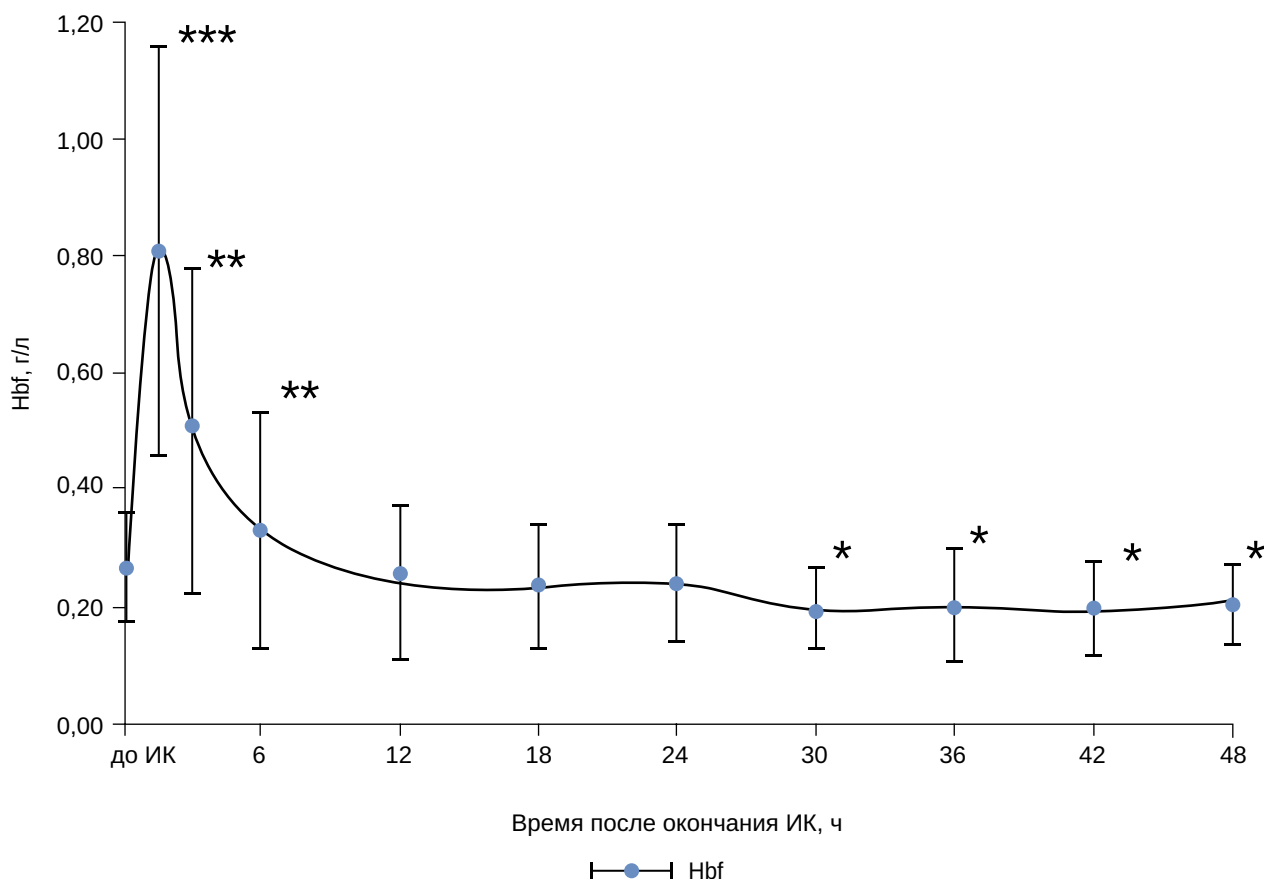


Рис. 3. Динамика содержания свободного гемоглобина в плазме крови пациентов в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств ($M \pm SD$, $n = 50$)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, при сравнении со значениями, полученными до начала искусственного кровообращения.

Fig. 3. Dynamics of the content of free hemoglobin in the blood plasma of patients in the perioperative period of cardiac surgery ($M \pm SD$, $n = 50$)

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, when compared with the values obtained before the onset of cardiopulmonary bypass.

чение показателя (чувствительность — 90 %, специфичность — 64,7 %) была равна 58 мин (рис. 5). Кроме того, хорошую прогностическую способность по отношению к развитию тяжелого гемолиза продемонстрировало время ИК: площадь под кривой 0,74 ($p = 0,014$) с пороговым значением (чувствительность — 80 %, специфичность — 64,7 %), равным 76 мин (рис. 6).

При анализе полученных данных обращает на себя внимание тенденция к более высокому исходному содержанию гемоглобина и меньшей доле АКШ в структуре вмешательств в случаях развития выраженного и тяжелого гемолиза, однако эти факты не продемонстрировали статистической значимости (см. табл. 2).

Мы подтвердили влияние исходного содержания гемоглобина на значение максимальной концентрации Hbf, обнаруженной для каждого из пациентов в периоперационном периоде. Так, в подгруппе пациентов с исходным содержанием гемоглобина менее 140 г/л

($n = 31$) концентрация Hbf была значимо ниже, чем у пациентов с исходным содержанием гемоглобина 140 г/л и более ($n = 19$): 0,7 (0,5; 0,95) г/л vs 0,9 (0,7; 1,28) г/л, $p = 0,036$ (рис. 7).

Для того, чтобы исключить обнаруженное влияние продолжительности ИК на содержание Hbf, анализ возможной взаимосвязи между видом оперативного вмешательства и концентрацией Hbf был выполнен в массиве данных с одинаковым показателем продолжительности ИК (70-я минута ИК, $n = 31$). Проведенный в этом массиве логистический регрессионный анализ факторов риска развития тяжелого и выраженного гемолиза показал значимо меньший риск при выполнении АКШ ($p = 0,015$), со значением ОШ, равным 0,047, и 95% ДИ 0,004–0,552. Медиана содержания Hbf на 70-й минуте ИК во время АКШ была равна 0,4 (0,3; 0,4) г/л, а при прочих вмешательствах — 0,6 (0,43; 0,7) г/л, различие значимо, $p = 0,006$ (рис. 8).

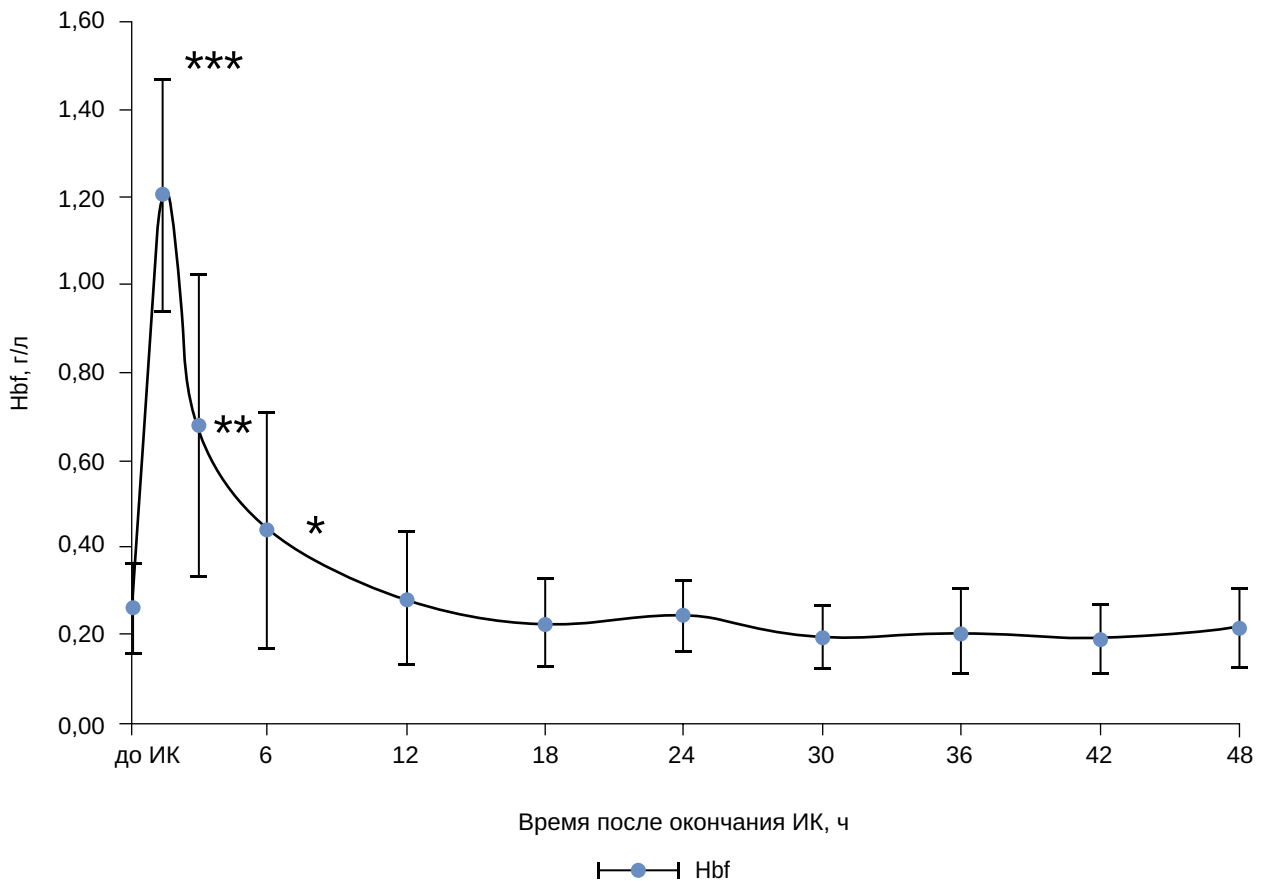


Рис. 4. Динамика содержания свободного гемоглобина в группе пациентов с тяжелым гемолизом. Медиана (Q1; Q3), $n = 17$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, при сравнении со значениями, полученными до начала искусственного кровообращения.

Fig. 4. Dynamics of the content of free hemoglobin in the group of patients with severe hemolysis. Median (Q1; Q3), $n = 17$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, when compared with the values obtained before the onset of cardiopulmonary bypass.

При исследовании влияния вида хирургического вмешательства на риск развития гемолиза мы обнаружили, что только у 2 пациентов из 16 (12,5 %) при выполнении АКШ развился тяжелый гемолиз. В то же время при операциях с вскрытием полостей сердца и активным использованием кардиотомного отсоса тяжелый гемолиз имел место в 15 из 34 наблюдений (44,1 %), данное различие было статистически значимым ($p = 0,026$). Следует отметить, что между указанными операциями не было значимого различия во времени проведения ИК.

Обсуждение

Наше исследование показало, что гемолиз развивается при 90 % кардиохирургических операций, выполненных в условиях ИК с диапазоном обнаруженных у пациентов максимальных значений Hbf

от 0,3 до 1,9 г/л. Эти показатели несколько превышают данные, полученные другими авторами [24, 26]. Вероятно, это связано с тем, что указанные исследования были выполнены при АКШ, в нашей выборке на долю АКШ пришлось только 32 %. Особенностью нашего исследования было углубленное изучение динамики содержания Hbf с частым отбором проб крови как во время вмешательства, так и в послеоперационном периоде. Это позволило продемонстрировать перманентное увеличение концентрации Hbf по мере роста продолжительности ИК и быстрое снижение содержания Hbf после восстановления самостоятельного кровообращения. Последнее утверждение отличает нашу работу от данных, представленных Vermeulen-Windsant et al., обнаруживших нарастание содержания Hbf на протяжении 2 ч после прекращения ИК [22]. Кроме того, мы впервые показали, что динамика снижения содержания Hbf в группе тяжелого гемолиза значимо не отличается от общей выборки.

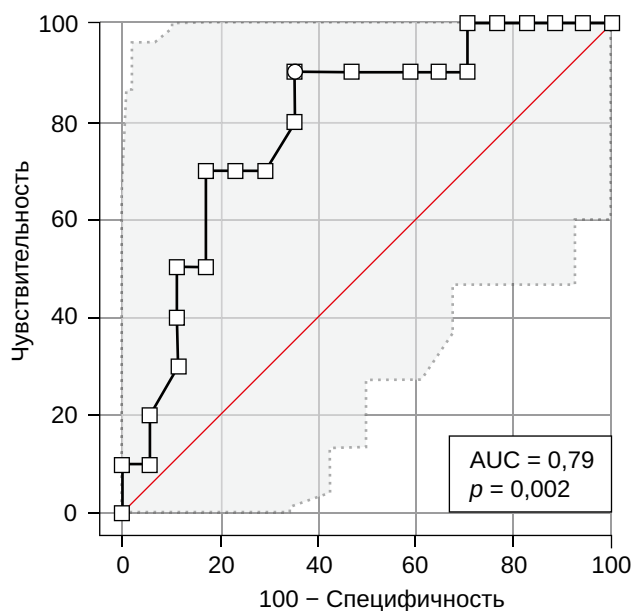


Рис. 5. ROC-кривая, отражающая влияние времени пережатия аорты на развитие тяжелого гемолиза

Fig. 5. ROC curve reflecting the effect of aortic cross-clamping time on the development of severe hemolysis

Анализ полученных данных позволяет нам уверенно утверждать, что наиболее значимыми факторами развития тяжелого гемолиза во время кардиохирургических вмешательств являются время пережатия аорты и продолжительность ИК. При более глубоком анализе был обнаружен еще один фактор риска — уро-

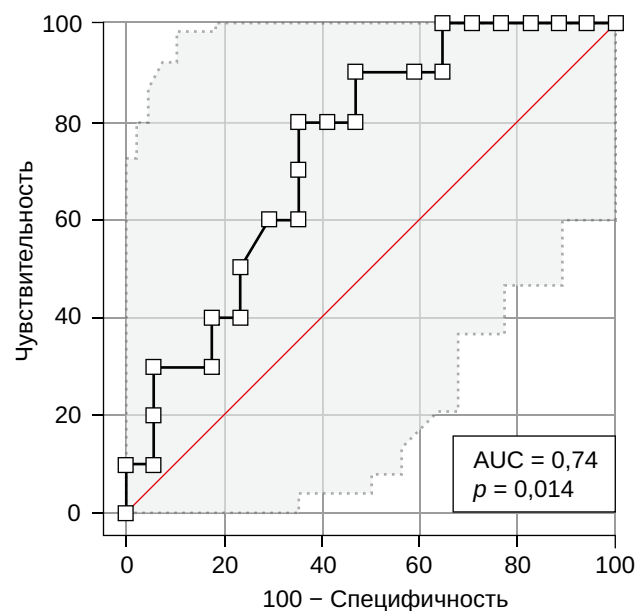


Рис. 6. ROC-кривая, отражающая влияние времени искусственного кровообращения на развитие тяжелого гемолиза

Fig. 6. ROC curve reflecting the effect of cardiopulmonary bypass time on the development of severe hemolysis

вень гемоглобина до начала оперативного вмешательства. При изучении влияния вида оперативного вмешательства на содержание Hbf мы обнаружили, в отличие от коллег [22, 24, 26, 28], значимое снижение риска гемолиза при выполнении АКШ по сравнению с другими операциями. Вероятно, этот факт связан

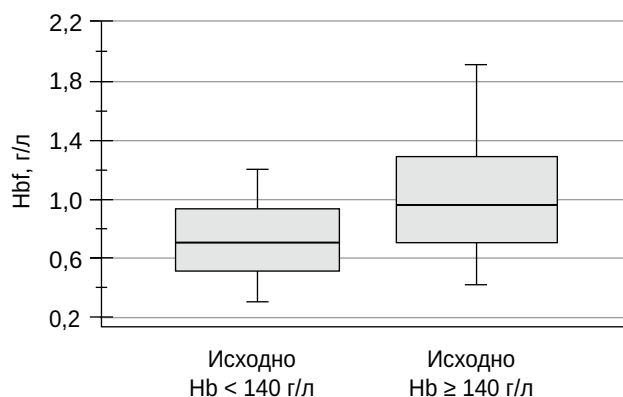


Рис. 7. Концентрация свободного гемоглобина в группах с различным содержанием гемоглобина до начала оперативного вмешательства. Медиана (Q1; Q3), $n = 50$

Fig. 7. The concentration of free hemoglobin in groups with different hemoglobin content before the start of surgery. Median (Q1; Q3), $n = 50$

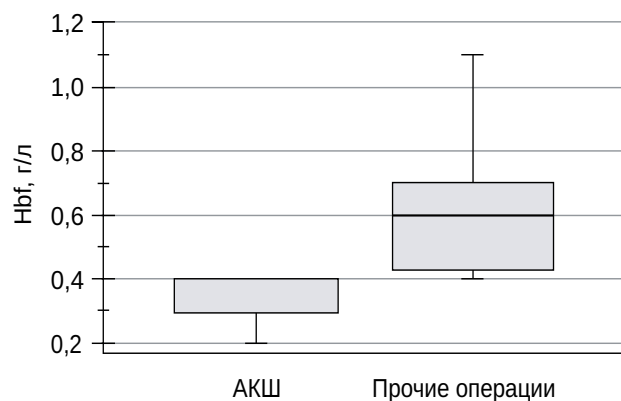


Рис. 8. Концентрация свободного гемоглобина на 70-й минуте искусственного кровообращения при выполнении аортокоронарного шунтирования и прочих кардиохирургических вмешательств. Медиана (Q1; Q3), $n = 50$

Fig. 8. The concentration of free hemoglobin at 70 minutes of cardiopulmonary bypass during coronary artery bypass grafting and other cardiac surgery. Median (Q1; Q3), $n = 50$

с меньшим использованием кардиотомного отсоса при АКШ в сравнении с операциями по поводу патологии клапанного аппарата и аорты.

Проведенное исследование позволяет нам выделить несколько положений, актуальных для применения методов элиминации HbF в периоперационном периоде [29]. Так, с учетом выявленной динамики концентрации HbF, интраоперационного использования мер дополнительной элиминации HbF должно быть достаточно, поскольку после завершения ИК содержание HbF быстро спонтанно снижается (см. рис. 3). Кроме того, мы считаем, что тяжелый гемолиз не требует продолжения использования дополнительных мер элиминации HbF в послеоперационном периоде, так как не было выявлено существенных различий в скорости спонтанной элиминации HbF в общей выборке и при тяжелом гемолизе (см. рис. 3, 4). Проведенное нами исследование указывает на то, что дополнительные меры по элиминации HbF показаны пациентам с факторами риска развития тяжелого гемолиза — при высоком уровне гемоглобина до операции, вмешательствах с активным использованием кардиотомного отсоса и при длительной продолжительности ИК.

Ограничения исследования

Поскольку наше исследование включало различные виды кардиохирургических вмешательств с широким диапазоном продолжительности ИК, значимым ограничением следует считать недостаточную мощность выборки. Включение большего числа пациентов позволило бы провести более глубокий анализ зависимостей в группах с одинаковыми продолжительностью ИК и видом оперативного вмешательства.

Заключение

1. В результате проведенного исследования установлено, что развитие гемолиза наблюдалось при 90 % операций на сердце, выполненных в условиях ИК. В 8 % случаев гемолиз носил умеренный характер, в 48 % — выраженный, тяжелый гемолиз был отмечен после 34 % операций.

2. После завершения ИК концентрация HbF начинает снижаться и через 12 ч достигает дооперационного уровня. Подобная динамика характерна как для общей выборки пациентов, так и для случаев тяжелого гемолиза.

3. Проведенное исследование выявило, что фактором риска развития тяжелого гемолиза во время кардиохирургических вмешательств является время пережа-

тия аорты ($p = 0,036$), со значением ОШ, равным 1,038, и 95% ДИ 1,003–1,075.

4. Анализ динамики содержания HbF выявил значимое увеличение этого показателя по мере роста продолжительности ИК. При ROC-анализе хорошую прогностическую способность по отношению к развитию тяжелого гемолиза продемонстрировала длительность ИК: площадь под кривой 0,74 ($p = 0,014$) с пороговым значением, равным 76 мин.

5. Исследование выявило статистически подтвержденное влияние на увеличение содержания HbF дооперационного содержания гемоглобина ≥ 140 г/л и выполнения вмешательств со вскрытием полостей сердца и активным использованием кардиотомного отсоса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», протокол № 06-21 от 15 июня 2021 г.

Ethics approval. This study was approved by the local Ethical Committee of Almazov National Medical Research Centre (reference number: 06-21, 15.06.2021).

Информация о финансировании. Настоящее исследование проведено в рамках выполнения темы Государственного задания «Разработка нового устройства для подачи оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, в аппараты искусственного и вспомогательного кровообращения», № 123021000129-1.

Funding source. Grant issued by the Ministry of Health of the Russian Federation, No 123021000129-1.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

Data Availability Statement. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID авторов:

Баутин А.Е. — 0000-0001-5031-7637
 Маричев А.О. — 0000-0002-7753-118X
 Карпова Л.И. — 0000-0002-4366-0370
 Радовский А.М. — 0000-0001-8178-0704
 Барыгин Е.К. — 0009-0000-2245-0393
 Гусенова А.К. — 0009-0008-8062-7802

Блохина Н.В. — 0009-0007-6587-6176
 Осовских В.В. — 0000-0001-6121-4932
 Аблесимов Г.Н. — 0009-0001-4833-6529
 Гребенник В.К. — 0000-0002-0428-2784
 Гордеев М.Л. — 0000-0002-8199-0813

Литература/References

- [1] Полушин Ю.С., Соколов Д.В., Молчан Н.С. и др. Острое повреждение почек при операциях на сердце с использованием искусственного кровообращения. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 18(6): 38–47. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47 [Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Molchan N.S. et al. Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2021; 18(6): 38–47. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-38-47 (In Russ)]
- [2] Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И. и др. Современные подходы к прогнозированию и коррекции интраоперационного гемолиза в кардиохирургии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2012; 171(2): 101–4. [Chumakova S. P., Shipulin V.M., Urazova O.I., et al. Sovremennyye podhody k prognozirovaniyu i korrekcii intraoperacionnogo gemoliza v kardiohirurgii. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2012; 171(2): 101–4. (In Russ)]
- [3] Vermeulen Windsant I.C., Snoeijis M.G., Hanssen S.J. et al. Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery. Kidney Int. 2010; 77(10): 913–20. DOI: 10.1038/ki.2010.24
- [4] Parolari A., Pesce L.L., Pacini D. et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. Ann Thorac Surg. 2012; 93(2): 584–91. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.073
- [5] Жульков М.О., Головин А.М., Головина Е.О. и др. Исследование гемолитических свойств насоса дискового типа. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020; 24(1): 87–93. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-1-87-93 [Zhulkov M.O., Golovin A.M., Golovina E.O. et al. Study of haemolytic properties of a disk-type pump. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2020; 24(1): 87–93. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-1-87-93 (In Russ)]
- [6] Козловский В.И., Акуленок А.В. Метод определения в крови малых концентраций свободного гемоглобина. Инструкция по применению. Витебск, 2014; 9. [Kozlovskij V.I., Akulenok A.V. Metod opredeleniya v krovi malyh koncentracij svobodnogo gemoglobina. Instrukcija po primeneniju. Vitebsk, 2014; 9. (In Russ)]
- [7] Козловский В.И., Акуленок А.В. Низкоинтенсивный внутрисосудистый гемолиз при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Монография — Витебск: ВГМУ, 2016; 281. ISBN 978-985-466-840-6 [Kozlovskij V.I., Akuljonok A.V. Nizkointensivnyj vnutrisosudistyj gemoliz pri ateroskleroze i arterial'noj gipertenzii. Monografija — Vitebsk: VGUMU, 2016; 281. ISBN 978-985-466-840-6 (In Russ)]
- [8] Максимович Е.Н., Пронько Т.П., Гуляй И.Э. и др. Уровень NO после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Проблемы здоровья и экологии. 2019; 62(4): 48–52. DOI: 10.51523/2708-6011.2019-16-4-9 [Maksimovich E.N., Pronko T.P., Guliay I.E., et al. The NO Level after Coronary Artery Bypass Graft under the Conditions of Artificial Circulation. Health and Ecology Issues. 2019; 62(4): 48–52. DOI: 10.51523/2708-6011.2019-16-4-9 (In Russ)]
- [9] Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. J Extra Corpor Technol. 2008; 40: 257–67.
- [10] Hvidberg V., Maniecki M.B., Jacobsen C. et al. Moestrup; Identification of the receptor scavenging hemopexin-heme complexes. Blood. 2005; 106(7): 2572–9. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1185
- [11] Langlois M.R., Delanghe J.R. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. Clin Chem. 1996; 42(10): 1589–600.
- [12] Schaer D.J., Buehler P.W., Alayash A.I. et al. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. Blood. 2013; 121(8): 1276–84. DOI: 10.1182/blood-2012-11-451229
- [13] Gozzelino R., Jeney V., Soares M.P. Mechanisms of cell protection by heme oxygenase-1. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010; 50: 323–54. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105600
- [14] O'Neal J.B., Shaw A.D., Billings F.T. 4th. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. Crit Care. 2016; 20(1): 187. DOI: 10.1186/s13054-016-1352-z.
- [15] Minneci P.C., Deans K.J., Zhi H. et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by compartmentalized oxyhemoglobin. J Clin Invest. 2005; 115(12): 3409–17. DOI: 10.1172/JCI25040.
- [16] Rother R.P., Bell L., Hillmen P., et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA. 2005; 293(13): 1653–62. DOI: 10.1001/jama.293.13.1653
- [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; 5: 340. DOI: 10.3389/fphys.2014.00340

- [18] Reiter C.D., Wang X., Tanus-Santos J.E. et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med.* 2002; 8(12): 1383–9. DOI: 10.1038/nm1202-799
- [19] Полушин Ю.С., Соколов Д.В., Молчан Н.С. и др. Влияние искусственного кровообращения на развитие острого повреждения почек после операций на открытом сердце. *Нефрология.* 2020; 24(4): 37–45. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-37-45 [Polushin Yu.S., Sokolov D.V., Molchan N.S., et al. Effect of cardiopulmonary bypass on the development of acute kidney injury after open-heart surgery. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2020; 24(4): 37–45. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-37-45 (In Russ)]
- [20] Huen S.C., Parikh C.R. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93(1): 337–47. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2011.09.010
- [21] Billings F.T. 4th, Ball S.K., Roberts L.J. 2nd, et al. Postoperative acute kidney injury is associated with hemoglobinemia and an enhanced oxidative stress response. *Free Radic Biol Med.* 2011; 50: 1480–7. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.011
- [22] Vermeulen Windsant I.C., Hanssen S.J., Buurman W.A., et al. Cardiovascular surgery and organ damage: time to reconsider the role of hemolysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.02.012
- [23] Мальцева И.В. Характеристика резистентности эритроцитов у кардиохирургических больных с различной степенью гемолиза. *Бюллетень сибирской медицины,* 2013; 12(1): 69–74. [Maltseva I.V. Characteristic of resistance of erythrocytes in cardiosurgical patients with various degree of manifestation of postperfusion hemolysis. *Bulletin of Siberian Medicine,* 2013; 12(1): 69–74. (In Russ)]
- [24] Максимович Е.Н., Пронько Т.П., Янушко А.В. и др. Роль гемолиза в возникновении нарушений ритма сердца после операции аорто-коронарного шунтирования. *Вестник аритмологии.* 2019; 26(2): 29–36. DOI: 10.35336/VA-2019-2-29-36 [Maksimovich Y.N., Pronko T.P., Yanushko V.A. et al. The role of hemolysis in the emergence of heart rhythm disorders after coronary bypassing. *Journal of Arrhythmology.* 2019; 26(2): 29–36. DOI: 10.35336/VA-2019-2-29-36 (In Russ)]
- [25] Максимович Е.Н., Пронько Т.П., Янушко А.В., и др. Изменение вазоактивных свойств у пациентов после коронарного шунтирования с различным уровнем интраоперационного гемолиза. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2019; 18(2): 78–84. [Maksimovich E.N., Pronko T.P., Yanushko A.V., et al. Changes in vasoactive properties in patients after coronary bypass surgery with different levels of intraoperative hemolysis. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* 2019; 18(2): 78–84. (In Russ)]
- [26] Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И. и др. Влияние механической резистентности эритроцитов на выраженность гемолиза после операции с искусственным кровообращением. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2012; 1: 65–69. DOI: 10.21688/1681-3472-2012-1-65-69 [Chumakova S.P., Shipulin V.M., Urazova O.I. et al. Influence of mechanical resistance of red cells on expressiveness of hemolysis after cardiopulmonary bypass. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya.* 2012; 1: 65–69. DOI: 10.21688/1681-3472-2012-1-65-69 (In Russ)]
- [27] Максимович Е.Н., Василевич В.В., Кощеев Ю.А. и др. Уровень свободного гемоглобина в плазме крови пациентов с осложнениями после операции коронарного шунтирования. В сборнике: *Актуальные проблемы медицины. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции.* 2019; 360–3. [Maksimovich E.N., Vasilevich V.V., Koshheev Ju.A. et al. Uroven' svobodnogo gemoglobina v plazme krovi pacientov s oslozhnenijami posle operacii koronarnogo shuntirovaniya. V sbornike: Aktual'nye problemy mediciny. Materialy ezhegodnoj itogovoj nauchno-prakticheskoj konferencii. 2019; 360–3. (In Russ)]
- [28] Дементьева И. И., Морозов Ю. А., Чарная М. А. Интраоперационное повышение концентрации свободного гемоглобина в плазме крови (гемолиз) в кардиохирургии. *Кардиология и серд.-сосуд. хир.* 2008; 6: 60–63. [Dement'eva I.I., Morozov Ju.A., Charnaia M.A. Intraoperative increase of free hemoglobin concentration (hemolysis) in cardiac surgery. *Kardiologiya i serd-sosud hir.* 2008; 6: 60–63. (In Russ)]
- [29] Lei C., Berra L., Rezoagli E. et al. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(10): 1279–87. DOI: 10.1164/rccm.201710-2150OC