

УДК 616.12-089

**Ю.В. Белов,**  
д-р мед. наук, профессор, академик РАН,  
директор ФГБНУ РНЦХ имени академика  
Б.В. Петровского

**П.Ф. Литвицкий,**  
д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН,  
заведующий кафедрой патофизиологии  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

**И.А. Винокуров,**  
канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург,  
младший научный сотрудник  
Научно-образовательного клинического центра  
аорты и инвазивной кардиологии  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Yu.V. Belov,**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Member of the RAS, Director of Federal State Scientific  
Institution Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

**P.F. Litvitsky,**  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding  
Member of the RAS, Head of the Department  
of Pathophysiology, Sechenov University

**I.A. Vinokurov,**  
Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon,  
Associate Researcher at the Educational and Clinical  
Center of Aorta and Invasive Cardiology, Sechenov  
University

## ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА

(Обзор)

## PULMONARY AND PLEURA DAMAGE IN THE PROCESS CARDIOSURGICAL INTERVENTION: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, PREVENTION

(Review)

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Винокуров Иван Андреевич**, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, младший научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра аорты и инвазивной кардиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Тел.: +7 (926) 147-09-60  
e-mail: docvin.med@gmail.com  
Статья поступила в редакцию: 27.02.2017  
Статья принята к печати: 31.03.2017

### CONTACT INFORMATION:

**Ivan Vinokurov**, Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, Associate Researcher at the Educational and Clinical Center of Aorta and Invasive Cardiology, Sechenov University  
Address: 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia  
Tel.: +7 (926) 147-09-60  
e-mail: docvin.med@gmail.com  
The article received: February 27, 2017  
The article approved for publication: March 31, 2017

**Аннотация.** Повреждение легких и плевры — одно из наиболее частых осложнений послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств. Дисфункция легких и дыхательная недостаточность после таких операций наблюдается у 6–76% пациентов. К наиболее частым факторам риска таких осложнений относят: наличие до операции заболеваний дыхательных путей и легких; индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>; обкладывание сердца льдом во время основного этапа операции; использование искусственного кровообращения и его большая продолжительность. В настоящей работе анализируются с позиций кардиохирурга и патофизиолога наиболее частые причины, факторы риска и ключевые звенья патогенеза поражений легких и плевры после кардиохирургических вмешательств, способы подготовки пациентов для снижения частоты и/или тяжести дисфункции легких и дыхательной недостаточности. Учет таких сведений при планировании и проведении кардиохирургических операций позволит существенно снизить риск развития жизнеугрожающих осложнений.

**Abstract.** Pulmonary and pleura damage are one of the most common postoperative complications. The prevalence of pulmonary dysfunction following cardiac surgery is 76%. The risk factors are: preoperative respiratory disease, body mass index over 30 kg/m<sup>2</sup>, intraoperative heart ice encasing, duration of cardiopulmonary bypass period. From a heart surgeon and pathophysiologist prospective, the paper discusses the mechanisms of lung tissue destruction and patient preparation to reduce the incidence and/severity of complications. The data analysis suggests that this factors should be accounted for when planning the operation to reduce the risk of life-threatening complications.

**Ключевые слова.** Кардиохирургия, повреждение легких, этиология, патогенез, профилактика.

**Keywords.** Cardiac surgery, pulmonary damage, etiology, pathogenesis, prevention.

Повреждения легких и плевры являются одними из наиболее частых осложнений у пациентов после операций на сердце. Они выявляются у 6–76% пациентов [1]. Совершенствование технологий подготовки пациента к операции и самого оперативного вмешательства позволили снизить частоту указанных осложнений в стационаре после выполнения такого частого вмешательства, как аортокоронарное шунтирование (АКШ). В результате этого снизилась и послеоперационная летальность пациентов [2]. Исследования в этой области кардиохирургии продолжаются еще и потому, что легочно-плевральные осложнения значительно увеличивают длительность госпитализации пациентов (на 1–2 недели), что приводит к значительным финансовым потерям [3].

В литературе немного публикаций по результатам исследований легочных и легочно-плевральных повреждений у пациентов, оперированных на сердце и аорте. Большая часть их сводится к описанию результатов влияния дыхательной гимнастики на развитие ателектазов [4].

Описанию различных вариантов легочно-плевральных осложнений после АКШ и других кардиохирургических операций, выполняемых путем стернотомии и вхождения в грудную полость, посвящено большое число публикаций. Однако в них практически не анализируются этиология и патогенез этих осложнений. В них обсуждаются в основном реанимационно-анестезиологические аспекты проблемы [5; 6]. Yamashiro S. и соавт. приводят сведения о том, что рассечение диафрагмы, например, при операциях на торакоабдоминальной части аорты (ТАА), увеличивает длительность госпитализации в среднем на 4 койко-дня, а удлинение послеоперационного периода может быть связано с ухудшением функции легких из-за травмы основной дыхательной мышцы [7].

Большинство авторов, рассматривая факторы риска легочно-плевральных осложнений, не дифференцируют сами эти осложнения и их факторы риска.

Наиболее часто в последнее время обсуждаются следующие аспекты проблемы.

**Адекватность обезбоживания.** Авторы отдельных исследований существенное значение придают использованию анальгетиков у пациентов в послеоперационном периоде [8]. Так, Muehling B. с со-

авт. [9], проанализировав эффекты нестероидных анальгетиков после кардиохирургических операций, пришли к выводу, что применение этих препаратов в сочетании с эпидуральной анестезией у пациентов после торакотомии снижает риск послеоперационной пневмонии по сравнению с применением внутривенных наркотических анальгетиков в сочетании с блокадой межреберных нервов местными анестетиками длительного действия (например, ропивакаином). Доказано, что эффективная анальгезия обеспечивает нормализацию экскурсий грудной клетки, позволяет снизить частоту легочных осложнений, включая пневмонию.

**Индекс массы тела (ИМТ).** Имеются сведения о том, что ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> является важным фактором риска развития дыхательной недостаточности после кардиохирургических операций [10; 11]. Для профилактики осложнений в послеоперационном периоде у больных с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> авторы предлагают более агрессивные методы легочной реанимации и лечения, включая раннюю активизацию пациентов. По их мнению, после экстубации пациент должен находиться в сидячем положении. Это обеспечивает снижение давления в брюшной полости и нормализацию положения диафрагмы.

**Гидроторакс.** Накопление избытка жидкости в плевральной полости является частым следствием повышенной проницаемости стенок капилляров в результате плеврита, инфицирования плевры, инфаркта легкого и других причин. Показано, что плевральный выпот встречается более чем у 20% пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии [12]. Выпот в плевральную полость наблюдается примерно у 40% оперированных на сердце пациентов. При этом использование фрагмента внутренней грудной артерии для шунтирования артерий сердца существенно увеличивает частоту этого осложнения [13].

Небольшой выпот в плевральной полости даже у ослабленных пациентов редко проявляется клинически. Значимый гидроторакс вызывает одышку, непродуктивный кашель и боли в грудной клетке. Выраженность одышки зависит от объема выпота. Характерными признаками его большого объема являются уменьшение экскурсии грудной клетки, укорочение звука при перкуссии над проекцией легких, уменьшение объема дыхательных движений и головосового дрожания [14]. Дренажирование плевральной

полости дает положительный симптоматический эффект. Ограниченное количество таких процедур проводят при медленном накоплении выпота.

В норме в плевральной полости содержится не более 30 мл жидкости, а общая продукция ее составляет около 0,3 мл/кг/сут. Накопление большего объема плеврального выпота означает наличие патологических процессов в легких и/или плевры либо развитие внелегочной патологии. В норме дренажная система плевральных полостей обеспечивает отведение из нее более чем 20-кратно повышенного (до 700 мл) притока жидкости в сутки [15].

#### **Исходное состояние системы внешнего дыхания.**

При изучении частоты легочных осложнений после кардиохирургических вмешательств в последние годы много внимания уделяют исходному состоянию системы внешнего дыхания. Показано, что при снижении глубины дыхательных движений, объема форсированного выдоха в 1 секунду ( $ОФВ_1$ ) увеличивается частота ателектазов в послеоперационном периоде [16]. Для уменьшения их частоты, а соответственно, и тяжести гипоксемии после операции, разрабатывают различные методы физиотерапии и дыхательной гимнастики. Если тренировка дыхания (чаще всего стараются повысить мышечную силу за счет форсированного выдоха) начинается еще в дооперационном периоде, то частота ателектазов уменьшается, в среднем в 2 раза [17]. Показано также, что дооперационная тренировка дыхания не улучшает показатели  $SO_2$  артериальной крови (95,8% в сравнении с 95,4% до начала тренировки) после операции [18]. Учитывая эффективность тренировки дыхания до операции только в отношении уменьшения частоты ателектазов и опосредованного влияния на функцию дыхания, отдельные авторы предлагают проводить медикаментозную терапию в течение 10 суток до операции у больных с ХОБЛ [16]. Схема такого лечения заключается в ингаляционном введении бронходилататоров и глюкокортикостероидов. В результате такой подготовки статистически значимо уменьшилась частота пункций плевральной полости (в 3 раза,  $P=0,044$ ), фибрилляции предсердий (в 3 раза,  $P=0,031$ ), потребности в инотропной стимуляции сердца (в 2 раза,  $P=0,029$ ). Наиболее вероятно, что такие результаты связаны с уменьшением степени дооперационной гипоксии и противовоспалительным эффектом глюкокортикостероидов, которые снижают степень оксидативного стресса после операции. Приведенные выше данные демонстрируют эффективность использования такой тактики в предоперационной подготовке пациентов.

**Использование искусственного кровообращения (ИК) во время кардиохирургических операций.** Из интраоперационных факторов, увеличивающих частоту легочно-плевральных осложнений, чаще всего называют длительность ИК. Во время ИК

нередко наблюдаются как гиповентиляция, так и снижение перфузии легочной ткани, что является важными факторами ее повреждения [19]. В связи с этим, развивается патологический воспалительный ответ, который может приводить к такой форме патологии, как «pump-легкое» [20]: в результате механического интраоперационного коллапса легкого (например, при протезировании нисходящей аорты) повреждается альвеолярная выстилка и нарушается выработка сурфактанта. В связи с этим, механизмы «очистки» бронхиального дерева не реализуются в полной мере и создаются условия для формирования ателектазов [21].

**Гемоделиция.** В ряде работ исследовались последствия степени гемоделиции. Считается, что выраженная гемоделиция нарушает тканевую перфузию [22]. При снижении гематокрита менее чем 23% развивается отек жизненно важных органов [23]. С другой стороны, при уменьшении гематокрита часто переливается кровь, что также является одной из причин альтерации легкого. Есть основания считать, что повреждение легких при переливании крови и кровезаменителей происходит в связи с острой гипоксией и последующей инфильтрацией лейкоцитами легочной ткани [24].

Описаны два механизма повреждения ткани легких при гемодилюции:

1) избыточная активация нейтрофилов и увеличение их тропности к эндотелию при развитии в легких хронического воспаления; в результате этого поражаются именно легкие, имеющие большое число микрососудов [25];

2) повышенное содержание в крови пациента иммуноглобулинов, цитокинов и других биологически активных веществ, образующихся в процессе хранения в переливаемой крови; при взаимодействии этих веществ с нейтрофилами реципиента происходит активация последних, что создает условия для отека легких [26].

**Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).** Повреждение легких часто сопровождается развитием ОРДС. Это наиболее тяжелое состояние, требующее продолжительной механической вентиляции легких. Патогенез этого состояния связывают с нарушением газообмена и/или механического компонента дыхания. Первый вариант реализуется через нарастание альвеолярно-артериального градиента, повышающего проницаемость аэрогематического барьера легкого и степень проницаемости стенок сосудов легких, а также вследствие агрегации лимфоцитов и тромбоцитов в их микрососудах [27]. Другими механизмами считают существенное уменьшение жизненной емкости легких, их функционального остаточного объема и нарушение сбалансированности механизмов расслабления и сокращения дыхательной мускулатуры [28].

**Охлаждение сердца.** Локальное охлаждение тканей и органов средостения, включая сердце (например, используя лед), при остановке сердца может приводить к температурному повреждению диафрагмального нерва, что в свою очередь обуславливает паралич диафрагмы. Такая ситуация редко приводит к увеличению продолжительности госпитализации пациента и периода его реабилитации. Временный парез диафрагмального нерва при использовании льда встречается в 10–30% случаев [29].

Повреждение же самих легких является наиболее опасной и часто встречающейся в клинической практике причиной дыхательной недостаточности. В результате повреждения сосудов и как следствие нарушение микроциркуляции в легких нередко развиваются легочная гипертензия, внутрилегочное шунтирование, интерстициальный отек легких, что ведет к нарушению баланса вентиляционно-перфузионного соотношения. Этот процесс сопровождается ишемическо-реперфузионным повреждением легкого (ИРПЛ). В этом процессе выделяют две фазы: (1) ишемическую, которая характеризуется гипоксемией, повреждением клеток и активацией ферментов в них и (2) реперфузионную, связанную с образованием избытка в ткани легких активных форм кислорода, активацией тромбоцитов и нейтрофилов, высвобождением из них и других клеток цитокинов и факторов комплемента, повреждением эндотелиоцитов, повышением сосудистой проницаемости [30].

Во время ишемической фазы ИРПЛ в тканях доминируют анаэробные процессы с образованием цитотоксических веществ [31]. После восстановления адекватной перфузии легких из их ткани высвобождается избыток ионов кальция, что ведет к активации кальций-зависимых энзимов [32]. В результате этого в организме (в крови, межклеточной жидкости, тканях и органах) повышаются уровни токсических соединений кислорода: его супероксидного анион-радикала, пероксида водорода и гидроксильных радикалов, т.е. развивается оксидативный стресс [33]. В этих условиях инициируется системная воспалительная реакция и нарастает адгезия тромбоцитов и нейтрофилов к эндотелию. Это, в свою очередь, приводит к расстройствам микрогемодиализации, а в последующем и к микротромбозу сосудов легких.

При механической вентиляции легких подается высокая концентрация кислорода ( $O_2$ ) во вдыхаемой смеси (в среднем после операции на сердце фракция  $O_2$  в газовой смеси составляет 45–60%). В условиях ишемии и реперфузии ткани легких это создает условия для массивной генерации супероксидного анион-радикала кислорода [34; 35] и активации апоптоза [36]. Кроме того, синтез оксида азота (NO), который в норме способствует поддержанию оптимального объема микрогемодиализации,

также нарушается, что потенцирует степень повреждения [37]. Высокое содержание NO в интерстиции и в крови ингибирует цитохромоксидазу, в результате чего нарастает уровень супероксидного анион-радикала кислорода как в интерстиции, так и в эндотелиальных клетках [38].

Повреждение легкого при ИРПЛ в значительной мере опосредуется и через альтерацию стенок сосудов микроциркуляторного русла (отек клеток эндотелия, адгезия лейкоцитов на стенках микрососудов, микротромбоз на уровне артериол), а также вследствие чрезмерной активации процессов липопероксидации в период реперфузии легких [39]. Накопление токсических продуктов анаэробного метаболизма и повреждение тканей избытком свободных радикалов кислорода наблюдаются при постишемической реперфузии в легких именно под действием кислорода [40]. Показано, что альвеолярный кислород способствует поддержанию и аэробного метаболизма, и образованию свободных радикалов кислорода [41]. В связи с этим, повышенная подача кислорода во время механической вентиляции легких при кардиохирургических операциях может потенцировать повреждение легких. Вентиляция их во время ишемии тканей и органов создает условия для активации процесса генерации свободных форм кислорода в макрофагах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках при участии НАДН-оксидазы [42]. Синдром системного воспалительного ответа, который развивается при применении искусственного кровообращения, потенцирует этот процесс.

**Реперфузия легких.** Восстановление кровотока в легких после более или менее длительного периода их ишемии характеризуется нарастанием обструкции микрососудов тромбами, а также в результате вазоконстрикции [43]. Гипоксия индуцирует проагрегантную и прокоагулянтную активность эндотелия и макрофагов, что также ведет к образованию микротромбов в период реперфузии [44]. Провоспалительные цитокины играют важную роль в развитии повреждения тканей легких. Они повышают тонус гладкой мускулатуры артериол и стимулируют экспрессию различными клетками молекул адгезии [45]. Этот процесс наращивает степень адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию, вазоконстрикции, отека, образования микроэмболов в сосудах микроциркуляции.

Таким образом, анализ наиболее часто обсуждаемых аспектов проблемы развития легочно-плевральных осложнений у пациентов после хирургических вмешательств позволяет выделить ряд важных факторов, которые необходимо учитывать при планировании и проведении кардиохирургических операций.

К наиболее существенным факторам осложнений относят:

- длительность искусственного кровообращения,
- травмирование диафрагмального нерва и диафрагмальной мышцы при их охлаждении и/или рассечении,
- переливание крови, особенно повторное.

Из этого следует, что разработка технологий, уменьшающих длительность применения и степень повреждающего действия указанных выше факторов, может существенно улучшить результаты лечения пациентов после кардиохирургических вмешательств.

Так, кровь сберегающие технологии позволяют уменьшить частоту повреждений легкого, наблюдающихся при операциях на сердце. Ранняя экстубация и активация пациента позволяют снизить негативное действие высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси и, тем самым, уменьшить степень реперфузионного повреждения легких.

К сожалению, в настоящее время пока еще нет возможности воздействовать сразу на все ключевые звенья патогенеза ишемически-реперфузионного повреждения легкого, но разработка таких методов будет способствовать уменьшению частоты осложнений и степени повреждения организма пациента.

### Список литературы

1. *Бабринская И.Г., Уклонский А.Н.* Дыхательная недостаточность послеоперационного периода у торакальных больных. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета.* 2014; 5: 35–38.  
[*Babrinskaya I.G., Uklonskyi A.N.* Respiratory failure in the postoperative period of thoracic patients. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo Universiteta.* 2014; 5: 35–38 (in Russian).]
2. *Ferguson M.K.* Preoperative assessment of pulmonary risk. *Chest.* 1999; 115(5 Suppl): 58S–63S.
3. *Trouillet J.L., Luyt C.E., Guiguet M. et al.* Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; Mar 15; 154(6): 373–383.
4. *Cordeiro A.L., Melo T.A., Neves D. et al.* Inspiratory muscle training and functional capacity in patients undergoing cardiac surgery. *Cardiovasc. Surg.* 2016; Apr; 31(2): 140–144.
5. *Freitas E.R., Soares B., Cardoso J.R., Atallah Á.N.* Incentive spirometry for preventing pulmonary complications after coronary artery bypass graft (Review). *The Cochrane Library.* 2009; Iss. 1.
6. *Felcar J.M., Guitti J.C., Marson A.C., Cardoso J.R.* Preoperative physiotherapy in prevention of pulmonary complications in pediatric cardiac surgery. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2008; 23(3): 383–388.
7. *Yamashiro S., Kuniyoshi Y., Arakaki K., Inafuku H., Morishima Y., Kise Y.* Aortic replacement via median sternotomy with left anterolateral thoracotomy. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2009; 17: 373–377.
8. *Mehran R.J., Martin L.W., Baker C.M. et al.* Pain management in an enhanced recovery pathway after thoracic surgical procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; Dec; 102(6): e595–e596.
9. *Muehling B.M., Halter G.L., Schelzig H., Meierhenrich R., Steffen P., Sunder-Plassmann L., Orend K.* Reduction of postoperative pulmonary complications after lung surgery using a fast track clinical pathway. *Eur. J. of Cardio-thoracic Surg.* 2008; 34: 174–180.
10. *Rudra A., Das S.* Postoperative pulmonary complications. *Indian J. of anaesthesia.* 2006; 50(2): 89–98.
11. *Suemitsu R., Sakoguchi T., Morikawa K., Yamaguchi M., Tanaka H., Takeo S.* Effect of body mass index on perioperative complications in thoracic surgery. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2008; 16: 463–467.
12. *Авдеев С.Н.* Плевральные выпоты в интенсивной терапии. *Consilium Medicum. Приложение «Пульмонология».* 2009; 1: 21–26.  
[*Avdeev S.N.* Pleural effusions in intensive care. *Consilium Medicum. Attachment “Pulmonology”.* 2009; 1: 21–26 (in Russian).]
13. *Merino-Ramírez M.A., Juan G., Ramón M. et al.* Electrophysiologic evaluation of phrenic nerve and diaphragm function after coronary bypass surgery: prospective study of diabetes and other risk factors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; Sep; 132(3): 530–536, 536.e1–2.
14. *Гасанов А.Ф.* Легочно-плевральные осложнения в хирургии нисходящего отдела грудной аорты. Автореферат ... канд. мед. наук. М.; 2012: 24.  
[*Gasanow A.F.* Lung and pleural complications in surgery of the descending thoracic aorta. Abstract for the degree of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2012: 24 (in Russian).]
15. *Westerdahl E., Jonsson M., Emtner M.* Pulmonary function and health-related quality of life 1-year follow up after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Surg.* 2016; Jul 8; 11(1): 99.
16. *Savas O.Z.B., Kaya E., Arslan G. et al.* Pre-treatment before coronary artery bypass surgery improves post-outcomes in moderate chronic obstruction pulmonary disease patients. *Cardiovasc. J. of Africa.* 2013; 24(5): 184–187.
17. *Apostolakis E., Filos K., Koletsis E., Dougenis D.* Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J. Card. Surg.* 2010; 25(1): 47–55.
18. *Massoudy P., Zahler S., Becker B.F., Braun S.L., Barankay A., Meisner H.* Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest.* 2001; 119: 31–36.
19. *Roth-Isigkeit A., Hasselbach L., Ocklitz E. et al.* Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin. Exp. Immunol.* 2001; 125: 80–88.
20. *Conti V.R.* Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass. *Chest.* 2001; 119: 2–4.
21. *Gu Y.J., de Vries A.J., Vos P., Boonstra P.W., van Oeveren W.* Leukocyte depletion during cardiac operation: a new

- approach through the venous bypass circuit. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67: 604–609.
22. Goldman M., Weibert K.E., Arnold D.M., Freedman J., Hannon J., Blajchman M.A. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfus. Med. Rev.* 2005; 19(1): 2–31.
  23. Stainsby D., Jones H., Asher D. et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus. Med. Rev.* 2006; 20(4): 273–282.
  24. Bux J., Sachs U.J. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br. J. Haematol.* 2007; 136(6): 788–799.
  25. Vlaar A.P., Porcelijn L., Van Rooijen Schreurs I., Lardy N.M., Kersten M.J., Juffermans N.P. The divergent clinical presentations of transfusion-related acute lung injury illustrated by two case reports. *Med. Sci. Monit.* 2010; 16(10): CS129–CS134.
  26. Kumar R., Sedky M.J., Varghese S.J. et al. Transfusion related acute lung injury (TRALI): A single institution experience of 15 years. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2016; Sep; 32(3): 320–327.
  27. Asimakopoulos G., Smith P.L.C., Ratnatunga C.P., Taylor K.M. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68: 1107–1115.
  28. Lohser J., Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: A review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung. *Anesth. Analg.* 2015; Aug; 121(2): 302–318.
  29. Akbariasbagh P., Mirzaghayan M.R., Akbariasbagh N. et al. Risk factors for post-cardiac surgery diaphragmatic paralysis in children with congenital heart disease. *J. Tehran. Heart. Cent.* 2015; Jul 3; 10(3): 134–139.
  30. Bougioukas I., Didilis V., Emigholz J. et al. The effect of amifostine on lung ischaemia-reperfusion injury in rats. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; Aug; 23(2): 273–279.
  31. Matata B., Galinanes M. Peroxynitrite is an essential component of cytokines production mechanism in human monocytes through modulation of nuclear factor-kappa B DNA binding activity. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 2330–2335.
  32. Perrot M., Liu M., Waddell T., Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2003; 167: 490–511.
  33. Fisher A.B. Reactive oxygen species and cell signaling with lung ischemia. *Undersea Hyperb. Med.* 2004; Spring; 31(1): 97–103.
  34. Colombat M., Castier Y., Leseche G., Rufat P., Mal H., Thabut G. et al. Early expression of adhesion molecules after lung transplantation: evidence for a role of aggregated P-selectin-positive platelets in human primary graft failure. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2004; 23(9): 1087–1092.
  35. Cadenas E. Mitochondrial free radical production and cell signaling. *Mol. Aspects. Med.* 2004; 25(1–2): 17–26.
  36. Kadenbach B. Intrinsic and extrinsic uncoupling of oxidative phosphorylation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003; Jun 5; 1604(2): 77–94.
  37. Landmesser U., Dikalov S., Price S.R., McCann L., Fukai T., Holland S.M., Mitch W.E., Harrison D.G. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J. Clin. Invest.* 2003; 111(8): 1201–1209.
  38. Esme H., Fidan H., Koken T., Solak O. Effect of lung ischemia-reperfusion on oxidative stress parameters of remote tissues. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29(3): 294–298.
  39. Murphy M.P., Holmgren A., Larsson N.G., Halliwell B., Chang C.J., Kalyanaraman B. et al. Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. *Cell. Metab.* 2011; 13: 361–366.
  40. Du S., Ai J., Zeng X., Wan J. et al. Plasma level of advanced oxidation protein products as a novel biomarker of acute lung injury following cardiac surgery. *Springerplus.* 2016; Feb 29; 5: 231.
  41. Gothard J. Lung injury after thoracic surgery and one-lung ventilation. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2006; 19(1): 5–10.
  42. Zhang X., Gao F., Yan Y. et al. Combination therapy with human umbilical cord mesenchymal stem cells and angiotensin-converting enzyme 2 is superior for the treatment of acute lung ischemia-reperfusion injury in rats. *Cell Biochem. Funct.* 2015; Apr; 33(3): 113–120.
  43. Den Hengst W., Gielis J., Lin J., Van Schil P., De Windt L., Moens A. Lung ischaemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2010; 299: H1283–1299.
  44. Bougioukas I., Didilis V., Emigholz J. et al. The effect of amifostine on lung ischaemia-reperfusion injury in rats. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; Aug; 23(2): 273–279.
  45. Roberts A.M., Ovechkin A.V., Mowbray J.G., Robinson T.W., Lominadze D. Effects of pulmonary ischemia-reperfusion on platelet adhesion in subpleural arterioles in rabbits. *Microvasc. Res.* 2004; 67(1): 29–37.