



Ингаляционный оксид азота: обоснованы ли ожидания?

И. А. КОЗЛОВ*

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 23.09.2024 г.; дата рецензирования 13.10.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Оксид азота (NO) – это клеточная сигнальная молекула, которая вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Ингаляционный NO (иNO) используется в интенсивной терапии уже более трех десятилетий. В России этот метод апробирован в конце 1990-х гг. и NO действует как селективный легочный вазодилатор, он эффективно снижает давление в легочной артерии и внутрилегочное шунтирование крови. У больных с острым респираторным дистресс-синдромом иNO используется для улучшения оксигенации, но его роль остается спорной. В кардиохирургии в многочисленных исследованиях сообщалось о положительном влиянии иNO на легочную гипертензию и устранение дисфункции и/или недостаточности правого желудочка. Тем не менее, различные исследования не смогли продемонстрировать существенных различий в долгосрочных клинических результатах. Был предложен ряд вариантов клинического применения иNO в качестве меры профилактики ишемически-реперфузионного повреждения различных органов, вызываемого искусственным кровообращением. иNO с доказанной эффективностью используется в неонатологии для младенцев с персистирующей легочной гипертензией. Тем не менее, различные исследования не смогли продемонстрировать существенных различий в долгосрочных клинических результатах при различных вариантах применения иNO в критической медицине. Необходимы дальнейшие исследования иNO, возможно, основанные на фенотипировании чувствительности пациентов к иNO.

Ключевые слова: ингаляционный оксид азота, селективная легочная вазодилатация, острый респираторный дистресс-синдром, легочная гипертензия, правожелудочковая дисфункция, органопротекция, ишемия-реперфузия

Для цитирования: Козлов И. А. Ингаляционный оксид азота: обоснованы ли ожидания? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 17–23. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-17-23>.

Inhaled nitric oxide: are expectations justified?

IGOR A. KOZLOV*

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

Received 23.09.2024; review date 13.10.2024

ABSTRACT

Nitric oxide (NO) is a cellular signaling molecule that causes smooth muscle relaxation in the vascular wall. Inhaled NO (iNO) has been used in intensive care for more than three decades. In Russia, this method was tested in the late 1990s. iNO acts as a selective pulmonary vasodilator, it effectively reduces pulmonary artery pressure and intra-pulmonary blood shunting. In patients with acute respiratory distress syndrome, iNO is used to improve oxygenation, but its role remains controversial. In cardiac surgery, numerous studies have reported the positive effect of iNO on pulmonary hypertension and the elimination of dysfunction and/or insufficiency of the right ventricle. Yet, various studies have failed to demonstrate significant differences in long-term clinical outcomes. Many clinical applications have been proposed at using iNO as a preventive measure for ischemic-reperfusion injury of various organs associated with cardio-pulmonary bypass. iNO has been used with evidence-based efficacy in neonatology in infants with persistent pulmonary hypertension. Yet, various studies have failed to demonstrate significant differences in long-term clinical outcomes for different use cases and applications in critical care medicine. Further studies of iNO are needed, possibly based on the phenotyping of patients' sensitivity to iNO.

Keywords: inhaled nitric oxide, selective pulmonary vasodilation, acute respiratory distress syndrome, pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction, organoprotection, ischemia-reperfusion

For citation: Kozlov I. A. Inhaled nitric oxide: are expectations justified? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 17–23. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-17-23>.

* Для корреспонденции:
Игорь Александрович Козлов
E-mail: iakozlov@mail.ru

* Correspondence:
Igor A. Kozlov
E-mail: iakozlov@mail.ru

Введение

В последние несколько лет заметно увеличилось количество отечественных публикаций, посвященных терапии ингаляционным оксидом азота (иNO). Среди таких публикаций нарративные обзоры литературы [7, 8, 9, 12], экспериментальные работы [3, 14, 15] и клинические исследования с различным дизайном [1, 2, 10, 11, 16]. Подробно анализировать эти научные статьи не будем, так как читатели могут легко самостоятельно ознакомиться с их содержанием. Отметим лишь, что многие публикации отличает максимально оптимистичный тон и уверенность авторов в потенциальных положительных эффектах иNO в различных клинических ситуациях – при остром респираторном

дистресс-синдроме (ОРДС), для органопротекции, лечения острых инфекций и др. в сочетании с безопасностью и практически полным отсутствием побочных эффектов, в том числе при использовании иNO в концентрациях 80–100 ppm и более. Отдельные авторы подчеркивают приоритетность своих исследований и недостаточность научной информации.

В мировой же медицинской науке, напротив, наблюдается определенное охлаждение интереса к лечебному использованию иNO. Это отчетливо прослеживается в современных зарубежных практических руководствах. Например, в рекомендациях Американского торакального общества по лечению ОРДС и Европейского общества интенсивной терапии возможность лечебного применения иNO

не упоминается [23, 27, 36]. Клиницисты Великобритании не рекомендуют использовать эту методику при ОРДС [28], а японские авторы довольно уклончиво формулируют свое мнение [43]: они не рекомендуют иNO для лечения ОРДС, но не запрещают применять методику в качестве экстренной жизнепасающей меры в стационарах, где ее уже используют. Подсчитано, что во всем мире иNO назначают менее чем 1 из 10 больных с ОРДС средней и тяжелой степени [22]. Не оправдались надежды на высокую лечебную эффективность иNO при COVID-19, о чем свидетельствует, например, такое название статьи, опубликованной в 2022 г.: «Больше вопросов, чем ответов при использовании ингаляционного оксида азота при COVID-19» [41]. Не очень оптимистично выглядит и публикация 2024 г. на другую тему «Ингаляционный NO в кардиохирургии на перепутье: текущая потребность в улучшении понимания механизмов, дизайна клинических испытаний и научных доказательств» [34]. Указание на недостаток научных данных выглядит несколько странно, учитывая, что за 30 лет активного изучения клинической эффективности иNO по данным индексации в PubMed опубликовано более 7000 работ, 2427 из которых – за последние 10 лет. Благодаря этому накоплен большой массив научно-практической информации, полученной в том числе на основе многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, включая Кохрейновские обзоры. Последние далеко не всегда давали те результаты, на которые рассчитывали энтузиасты метода. Попробуем кратко осветить основные этапы и результаты изучения возможностей иNO в интенсивной терапии.

Использование иNO как селективного вазодилатора малого круга началось на рубеже 1980–1990-х гг. [25], вскоре после установления химической идентичности «продуцируемого эндотелием релаксирующего фактора» и эндогенного NO [30, 35]. Достаточно быстро иNO доказал свою способность корректировать легочную гипертензию, в том числе у новорожденных, оптимизировать функцию правого желудочка, уменьшать внутрилегочное шунтирование крови и улучшать артериальную оксигенацию [48].

В России клиническое изучение иNO началось в 1997 г. и подтвердило описанные за рубежом эффекты [4]. Вполне отчетливо проявились лечебные эффекты иNO при острой правожелудочковой недостаточности пересаженного сердца, а также при непрямом ОРДС после кардиохирургических операций [5, 13]. Уже на этом этапе изучения в ограниченных группах больных с ОРДС было отмечено, что иNO эффективен не во всех наблюдениях [13] и не снижает летальность [6, 13]. Сходные результаты были получены в обсервационном исследовании и другой группой отечественных авторов [17], которые также указали, что некоторые больные являются «нереспондерами».

иNO при ОРДС и COVID-19

Выполненные за рубежом РКИ, посвященные изучению эффектов иNO при ОРДС, стали основой для Кохрейновского обзора 2016 г. [26]. В анализ были включены данные 1275 больных из 14 РКИ. Авторы установили значимое повышение pO_2a/FiO_2 через сутки применения иNO, но не обнаружили влияния последнего на выживаемость больных. Кроме того, у больных, получавших иNO, в 1,6 раза чаще диагностировали острую почечную недостаточность. Эти данные, а также сходные результаты других метаанализов легли в основу упоминавшихся клинических рекомендаций (или их отсутствия) по использованию иNO при ОРДС. В целом, мнение современных клиницистов сводится к тому, что иNO может кратковременно назначаться для купирования рефрактерной артериальной гипоксемии, если другие методы недоступны, или в качестве временной замещающей меры при подготовке к экстракорпоральной мембранной оксигенации [23, 33]. Назначение иNO классифицируют исключительно как резервное жизнепасающее лечебное воздействие у больных, чувствительных к вазодилатирующим и газообменным эффектам газа («респондеры»).

Предполагались достаточно многочисленные потенциальные преимущества иNO при COVID-19 [8, 38, 49]. В контексте этого варианта повреждения легких акцентировали внимание на возможных противовоспалительных, антивирусных и антимикробных эффектах иNO. Однако недавно завершённое многоцентровое когортное исследование, включившее 1598 больных, кроме значимого улучшения артериальной оксигенации на фоне ингаляции, других положительных эффектов не обнаружило [19]. Подача иNO не влияла на госпитальную и 30-суточную летальность, риск инфекционных осложнений, но повышала риск острого почечного повреждения. Полученные результаты оказались аналогичны данным, полученным у больных с другими вариантами ОРДС, поэтому и отношение многих клиницистов к применению иNO для лечения COVID-19 в настоящее время довольно сдержанное [38, 49]. Эту меру рассматривают в качестве дополнительной, показанной лишь при неэффективности или недоступности других способов респираторной поддержки.

иNO в кардиохирургии

Еще одна область применения иNO – это кардиохирургия, где методика в достаточной степени популярна. Так, по данным Ассоциации детских госпиталей США, в 2019 г. при анализе 40 000 госпитализаций детей в кардиохирургические отделения установлено, что в качестве селективного вазодилатора малого круга иNO назначали 12% больных с легочной гипертензией (ЛГ) и 2% – без ЛГ [44]. При опросе, организованном Европейским обществом анестезиологов и реаниматологов

и Европейской ассоциацией кардиоанестезиологии и интенсивной терапии [34], выявлено, что основными показаниями к применению иNO считают ЛГ и правожелудочковую сердечную недостаточность: на регулярное применение методики при этом варианте дисфункции сердца указали 44% респондентов. От 12% до 34% опрошенных сообщили о профилактическом использовании иNO во время трансплантаций сердца, легких или имплантаций систем для левожелудочкового обхода. В основе популярности иNO лежит клинический опыт и результаты целенаправленных исследований в ограниченных и однородных группах больных. Эти данные, например, подтверждены современными отечественными клиницистами при коррекции сложных врожденных пороков сердца у детей и операциях с искусственным кровообращением у взрослых с ЛГ [1, 2]. Метод, несомненно, эффективен в тех клинических ситуациях, где селективная вазодилатация малого круга и уменьшение внутрилегочного шунтирования обеспечивают условия для относительно быстрого восстановления нормальной функции миокарда и/или легких. Это может сократить время инотропной поддержки и/или ИВЛ, а в отдельных наблюдениях предотвратить летальный исход. Однако обширные многоцентровые РКИ и метаанализы, как правило, не обнаруживают положительного влияния ингаляций лечебного газа на выживаемость различных категорий кардиохирургических больных [39, 46]. Отдельные авторы описывают сокращение при использовании иNO времени ИВЛ [39, 46] и нахождения в отделении интенсивной терапии (ОИТ) [39]. Другие метаанализы не подтверждают сокращение времени госпитализации в ОИТ и в стационаре [46].

Наряду с ингаляционным введением иNO значимое внимание клиницистов привлекает подача газа во время искусственного кровообращения (ИК) в оксигенатор аппарата ИК. Посылкой для такого назначения иNO является желание достичь в течение ИК системной органопротекции, уменьшив выраженность ишемически-реперфузионного повреждения жизненно важных органов (миокард, почки, легкие, кишечник) [9, 32, 34, 37]. Наличие у иNO органопротективных эффектов показано в целом ряде экспериментальных и небольших, как правило, одноцентровых клинических исследований. Подробный анализ этих эффектов не входит в нашу задачу, тем более что многие из них подробно проанализированы в фундаментальных нарративных обзорах отечественных авторов [7, 9, 12]. К сожалению, результаты многоцентровых РКИ и метаанализов, посвященных клинической эффективности подачи иNO в оксигенатор АИК, выполненные в последние годы по результатам обследования нескольких тысяч больных, оказались довольно скромными и противоречивыми. По данным одних авторов, иNO во время ИК укорачивает ИВЛ [18, 45] и сокращает продолжительность пребывания больных в ОИТ [18]. Другие исследователи не выявили положительного влияния иNO на эти клини-

ческие показатели, а также на продолжительность послеоперационной госпитализации [45, 50]. Авторы недавно завершеного многоцентрового РКИ (NITRIC) у детей младшего возраста, оперированных с ИК, не зарегистрировали при использовании иNO уменьшения показателя «дни, свободные от ИВЛ», частоты острой сердечной недостаточности, послеоперационной тропонинемии, а также благоприятных изменений других клинико-лабораторных показателей [40].

Таким образом, несмотря на широкое внедрение и многолетнее клиническое изучение, до настоящего времени отсутствуют убедительные доказательства положительного влияния иNO на важнейшие клинические показатели в кардиохирургии. Высказывают мнение, что это связано с недостатками дизайна исследований, гетерогенностью обследуемых больных, отличиями в режимах дозирования и рядом других научно-организационных аспектов [34].

В качестве альтернативного объяснения можно предположить, что неоднозначность результатов связана с принципиальной невозможностью обеспечить универсальный органопротективный эффект иNO в такой сложной патофизиологической ситуации, как ИК. Последнее сопровождается многочисленными биохимическими изменениями [24], в которых нарушения метаболизма эндогенного NO играют важную роль [48]. Однако особенности этих изменений в различных органах могут существенно варьироваться [32]. Во время ИК возможна реализация процессов, сопровождающихся гиперпродукцией NO [24, 32], когда избыток последнего становится патологическим фактором. Целесообразность назначения иNO на фоне таких патофизиологических реакций вызывает большие сомнения. Например, в одной из экспериментальных работ описана дестабилизация гемодинамики при подаче иNO во время ИК [29]. Особенности метаболических нарушений, связанных с эндогенным NO, могут определять индивидуальную чувствительность к лечебному газу и известный феномен «нереспондеров».

Кроме того, разрабатывая органопротективные меры, следует учитывать, что причинами органной дисфункции при ИК могут быть не только ишемия-реперфузия, но и целый ряд других патофизиологических реакций. В полной мере это, например, относится к острому повреждению почек [47], для протекции которых апробирован иNO [32, 34]. Еще сложнее обстоит дело с миокардом. Защита последнего зависит от варианта кардиopleгии, температурного режима, состояния коронарных артерий и коронарного кровотока, выраженности хирургической травмы и ряда других факторов. Даже в отсутствии таких воздействий кардиопротективные эффекты иNO остаются спорными. Попытка использовать иNO для улучшения исходов острого инфаркта миокарда, предпринятая в многоцентровом РКИ (NOMI), успехом не увенчалась [31]. В связи с изложенным, нельзя исключить, что иNO, сохранив свою роль селективного вазодилатора малого круга, так

и не станет стандартным компонентом органопротекции у кардиохирургических больных.

Редкие варианты применения иNO

Отдельные авторы делают попытки использовать иNO для лечения серповидно-клеточной анемии, церебральной малярии, патологических последствий внутрисосудистого гемолиза и трансфузий эритроцитарной массы длительных сроков хранения, а также для нейропротекции после сердечно-легочной реанимации [37, 48]. Все эти варианты применения иNO имеют более или менее убедительное экспериментальное и/или экспериментально-клиническое обоснование, но об их реальном внедрении в практику пока речь не идет.

иNO у новорожденных

Применение иNO в перинатологии является сложной самостоятельной областью интенсивной медицины. Анализ многочисленных публикаций по этой тематике, несомненно, является прерогативой специалистов-неонатологов. Поэтому ограничимся лишь самой общей информацией. Накоплен большой массив научной информации, подтверждающей эффективность иNO при гипоксемической дыхательной недостаточности новорожденных, продемонстрировано улучшение артериальной оксигенации и снижение потребности в экстракорпоральной мембранной оксигенации [37]. Показана эффективность иNO при персистирующей легочной гипертензии у доношенных и недоношенных новорожденных [20]. Продолжаются исследования и некоторое расширение использования иNO, в том числе и по новым показаниям, у отдельных категорий новорожденных [42]. Например, на Тайване в период с 2004 по 2019 гг. при гипоксемической дыхательной недостаточности у новорожденных с экстремально низкой массой тела частота назначения иNO возросла с 3,3 до 8,4% [21]. Однако есть страны, в которых применение методики сокращается. иNO в перинатологии, несомненно, сохраняет большое практическое значение, хотя и в этой области есть свои проблемы и ограничения.

Проблемы и ограничения иNO-терапии

По мнению многих исследователей, противопоказания к назначению иNO немногочисленны. К ним относятся метгемоглобинемия, верифицированные ферментопатии (снижение активности метгемоглобинредуктазы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и кардиогенный отек легких, так как вазодилатация в малом круге может увеличить приток крови к левому предсердию, усугубить левожелудочковую сердечную недостаточность и венозные застои в легких.

Используя методику, следует помнить, что NO является не только свободнорадикальной молекулой с

окислительными свойствами, но и токсичным веществом (III класс химической опасности). При контакте NO с кислородом происходит образование высокотоксичного NO₂. Безусловно, риск токсических эффектов при ингаляции используемых в интенсивной медицине концентраций лечебного газа минимален, тем не менее, мониторинг NO и NO₂ является строго обязательным. По мере увеличения дозировки возрастает вероятность накопления NO₂ и риск развития метгемоглобинемии, хотя описана возможность последней при обычном режиме дозирования иNO и в отсутствии у больного каких-либо ферментопатий. Кроме того, длительное назначение даже низких концентраций иNO при ОРДС различной этиологии повышает риск почечной недостаточности.

Сложности в клиническом изучении иNO создает и то, что в Российской Федерации этот газ не внесен в Государственный реестр лекарственных средств, соответственно не утверждены показания и противопоказания к его назначению, рекомендуемые и максимальные дозировки, а также меры предосторожности.

Заключение

В заключение отметим, что после присуждения в 1998 г. R. F. Furchgott, L. J. Ignarro и F. Murad. Нобелевской премии за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе глубоко изучены многочисленные эффекты эндогенного NO в физиологических и патофизиологических процессах. Однако расширение представлений о важнейшей регуляторной роли NO не привело к существенному изменению ситуации с практическим применением иNO. Последний уверенно сохраняет свое значение как селективный вазодилатор малого круга, обеспечивающий снижение легочного сосудистого сопротивления, улучшение функции правого желудочка и уменьшение внутрилегочного шунтирования крови. Органопротективный, противовоспалительный и иммуномодулирующий, антимикробный, антиагрегантный и некоторые другие эффекты иNO остаются предметом продолжающихся исследований, которые далеко не всегда оправдывают ожидания, и дискуссий. Аргументировано высказываются и энтузиасты, и противники метода. Научные представления об изменениях метаболизма NO при различных заболеваниях и критических состояниях все еще остаются неполными. Кроме того, даже наличие тех или иных NO-детерминированных функциональных изменений не указывает на обязательную клиническую эффективность иNO. Можно предположить, что в будущем целесообразно не продолжать попытки внедрить в практику универсальные стандартизованные методики применения иNO, а более углубленно изучать фундаментальные механизмы, определяющие реакцию на иNO или ее отсутствие у отдельных пациентов в различных клинических ситуациях.

Конфликт интересов. Козлов И. А. является членом редакционной коллегии журнала ВАИР с 2017 г., но к решению об опубликовании данной статьи отношения не имеет. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов автор не заявлял.

Conflict of Interest. Kozlov I. A. has been a member of the editorial board of the VAIR journal since 2017, but has nothing to do with its decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The author did not declare any other conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баутин А. Е., Селемир В. Д., Нургалиева А. И. и др. Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 98–107. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-98-107>.
2. Баутин А. Е., Селемир В. Д., Шафикова А. И. и др. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 38–50. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50>.
3. Калашникова Т. П., Арсеньева Ю. А., Каменщиков Н. О. и др. Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 32–41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2424>.
4. Козлов И. А., Попцов В. Н. Клиническое использование ингаляционной окиси азота. Обзор литературы и первые клинические наблюдения // Анест. и реаниматол. – 1997. – № 5. – С. 80–88. PMID: 9432900.
5. Козлов И. А., Попцов В. Н. Ингаляционная окись азота при трансплантации сердца // Анест. и реаниматол. – 1999. – № 5. – С. 9–12. PMID: 10560143.
6. Козлов И. А., Попцов В. Н. Сочетанная терапия оксидом азота и сурфактантом-BL при остром респираторном дистресс-синдроме после операций с искусственным кровообращением // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 6. – С. 15–20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2005-6-15-20>.
7. Мандель И. А., Яворовский А. Г., Выжигина М. А. и др. Системная органопротекция ингаляционным оксидом азота (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 104–114. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-4-104-114>.
8. Нгуен Х. К., Позднякова Д. Д., Баранова И. А., Чучалин А. Г. Применение ингаляций оксида азота при COVID-19 // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 454–463. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4305>.
9. Пичугин В. В., Баутин А. Е., Домнин С. Е. и др. Доставка газообразного оксида азота в экстракорпоральный контур циркуляции: экспериментальные и клинические данные: обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 108–116. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-108-116>.
10. Пичугин В. В., Дерюгина А. В., Домнин С. Е. и др. Первый опыт комбинированного применения оксида азота и молекулярного водорода в обеспечении операций на сердце у пациентов высокого риска // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 1. – С. 32–41. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41>.
11. Пичугин В. В., Домнин С. Е., Сандалкин Е. В. и др. Подмешивание оксида азота в ЭКМО для лечения критической ОШН // СТМ. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 57–63. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.06>.
12. Подоксенов Ю. К., Каменщиков Н. О., Мандель И. А. Применение оксида азота для защиты миокарда при ишемической болезни сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 2. – С. 34–47. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201902134>.
13. Попцов В. Н. Гемодинамика и газообменные эффекты ингаляционного оксида азота при ОРДС у кардиохирургических больных // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 14–19. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-2-14-19>.
14. Те М. А., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К. и др. Влияние доставки оксида азота на процессы апоптоза, некроптоза и пироптоза в почечной паренхиме при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 26–33. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33>.
15. Чурилина Е. А., Подоксенов Ю. К., Каменщиков Н. О. и др. Влияние оксида азота на степень повреждения ткани кишечника и структурной организа-

REFERENCES

1. Bautin A. E., Selemir V. D., Nurgalieva A. I. et al. Inhalation therapy with nitric oxide synthesized from atmospheric air in the postoperative period of cardiac surgery in children: singlecenter retrospective cohort study. *Annals of Critical Care*, 2021, vol. 3, pp. 98–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-98-107>.
2. Bautin A. E., Selemir V. D., Shafikova A. I. et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. *Translational Medicine*, 2021, vol. 8, no. 1, pp. 38–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50>.
3. Kalashnikova T. P., Arsenyeva I. A., Kamenshchikov N. O. et al. Antibacterial effect of nitric oxide on the causative agents of hospital-acquired pneumonia, no. Experimental Study). *General Reanimatology*, 2024, vol. 20, no. 3, pp. 32–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-2424>.
4. Kozlov I. A., Poptsov V. N. Clinical use of nitric oxide inhalation. Review of the literature and initial clinical experiences. *Anesteziol Reanimatol*, 1997, no. 5, pp. 80–88. (In Russ.). PMID: 9432900.
5. Kozlov I. A., Poptsov V. N. Ingaliatsionnaia okis' azota pri transplantatsii serdtsa [Inhalation nitric oxide during heart transplantation]. *Anesteziol Reanimatol*, 1999, no. 5, pp. 9–14. (In Russ.). PMID: 10560143.
6. Kozlov I. A., Poptsov V. N. Surfactant-BL and inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in cardiac surgical patients. *Anesteziol Reanimatol*, 2005, vol. 1, no. 6, pp. 38–41. (In Russ.). PMID: 16499105. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2005-6-15-20>.
7. Mandel I. A., Yavorovsky A. G., Vyzhigina M. A. et al. Systemic organoprotection with inhaled nitric oxide (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, vol. 21, no. 4, pp. 104–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-4-104-114>.
8. Nguyen H. C., Pozdnyakova D. D., Baranova I. A., Chuchalin A. G. Use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Pulmonologiya*, 2024, vol. 34, no. 3, pp. 454–463. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4305>.
9. Pichugin V. V., Bautin A. E., Domnin S. E. et al. Delivery of gaseous nitric oxide to the extracorporeal circulation circuit: experimental and clinical data: a review. *Annals of Critical Care*, 2021, no. 3, pp. 108–116. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-3-108-116>.
10. Pichugin V. V., Deryugina A. V., Domnin S. E. et al. The first experience of the combined use of nitric oxide and molecular hydrogen for cardiac surgery in high-risk patients. *Pulmonologiya*, 2024, vol. 34, no. 1, pp. 32–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-32-41>.
11. Pichugin V. V., Domnin S. E., Sandalkin E. V. et al. Nitrogen oxide-added extracorporeal membrane oxygenation for treating critical acute heart failure after cardiac surgery. *Sovremennye tehnologii v medicine*, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 57–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.06>.
12. Podoksenov Yu. K., Kamenshchikov N. O., Mandel I. A. Nitric oxide application for myocardial protection in coronary artery disease. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2019, no. 2, pp. 34–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201902134>.
13. Poptsov V. N. Hemodynamics and gas exchange effects of inhaled nitrous oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*, 2006, vol. 2, no. 2, pp. 14–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-2-14-19>.
14. Tyo M. A., Kamenshchikov N. O., Podoksenov Yu. K. et al. The influence of nitric oxide delivery on the processes of apoptosis, necroptosis and pyroptosis in the renal parenchyma after simulating cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, vol. 21, no. 3, pp. 26–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33>.
15. Churilina E. A., Podoksenov Yu. K., Kamenshchikov N. O. et al. The effect of nitric oxide on intestinal tissue damage and erythrocyte mem-

- ции мембран эритроцитов при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное рандомизированное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2024. – № 3. – С. 48–60. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-3-48-60>.
16. Шень Н. П., Витик А. А., Артемчук А. В. и др. Опыт применения оксида азота у пациента с острым инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком и отеком легких (клинический случай) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 109–116. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-109-116>.
 17. Штабницкий В. А., Чучалин А. Г. Ингаляционный оксид азота: возможности улучшения оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 180–186. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186>.
 18. Abouzid M., Roshdy Y., Daniel J. M. et al. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2023. – Vol. 79, № 11. – P. 1425–1442. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03554-9>.
 19. Al Sulaiman K., Korayem G. B., Altbainawi A. F. et al. Evaluation of inhaled nitric oxide (iNO) treatment for moderate-to-severe ARDS in critically ill patients with COVID-19: a multicenter cohort study // *Crit Care*. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 304. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04158-y>.
 20. Cookson M. W., Kinsella J. P. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension // *Clin Perinatol*. – 2024. – Vol. 51, № 1. – P. 95–111. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.11.001>.
 21. Chang Y. T., Liu J. R., Chen W. M. et al. First-year outcomes of very low birth weight preterm singleton infants with hypoxemic respiratory failure treated with milrinone and inhaled nitric oxide (iNO) compared to iNO alone: A nationwide retrospective study // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19, № 5. – e0297137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297137>.
 22. Duggal A., Rezoagli E., Pham T. et al. Patterns of use of adjunctive therapies in patients with early moderate to severe ARDS: Insights from the Lung Safe Study // *Chest*. – 2020. – Vol. 157, № 6. – P. 1497–1505. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.041>.
 23. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E. C. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2017. – Vol. 195, № 9. – P. 1253–1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>.
 24. Ferreira L. O., Vasconcelos V. W., Lima J. S. et al. Biochemical changes in cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: new insights // *J Pers Med*. – 2023. – Vol. 13, № 10. – P. 1506. <https://doi.org/10.3390/jpm13101506>.
 25. Frostell C., Fratacci M. D., Wain J. C. et al. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83, № 6. – P. 2038–2047. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.6.2038>.
 26. Gebistorf F., Karam O., Wetterslev J. et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – Vol. 6. – CD002787. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002787.pub3>.
 27. Grasselli G., Calfee C. S., Camporota L. et al. European society of intensive care medicine taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies // *Intensive Care Med*. – 2023. – Vol. 49, № 7. – P. 727–759. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07050-7>.
 28. Griffiths M. J. D., McAuley D. F., Perkins G. D. et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome // *BMJ Open Respir Res*. – 2019. – Vol. 6, № 1. – e000420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>.
 29. Hubble C. L., Cheifetz I. M., Craig D. M. et al. Inhaled nitric oxide results in deteriorating hemodynamics when administered during cardiopulmonary bypass in neonatal swine // *Pediatr Crit Care Med*. – 2004. – Vol. 5, № 2. – P. 157–162. <https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000112377.90107.97>.
 30. Ignarro L. J., Buga G. M., Wood K. S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1987. – Vol. 84, № 24. – P. 9265–9269. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.9265>.
 31. Janssens S. P., Bogaert J., Zalewski J. et al. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): a multicentre, double-blind, randomized controlled trial // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 39, № 29. – P. 2717–2725. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy232>.
 32. Kamenshchikov N. O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in cardiac surgery: a review article // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. 1085. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041085>.
 33. Monsalve-Naharro J. Á., Domingo-Chiva E., García Castillo S. et al. Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome // *Farm Hosp*. – 2017. – Vol. 41, № 2. – P. 292–312. <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.2.10533>.
 - branes when modeling cardiopulmonary bypass and circulatory arrest: an experimental randomized study. *Annals of Critical Care*, 2024, vol. 3, pp. 48–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-3-48-60>.
 16. Shen N. P., Vitik A. A., Artemchuk A. V. et al. Experience of using nitric oxide in a patient with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and pulmonary edema, no. clinical case). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, vol. 21, no. 3, pp. 109–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-109-116>.
 17. Shtabnitskiy V. A., Chuchalin A. G. Inhaled nitric oxide: way to improve oxygenation in acute respiratory distress syndrome. *Pulmonologiya*, 2015, vol. 25, no. 2, pp. 180–186. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186>.
 18. Abouzid M., Roshdy Y., Daniel J. M. et al. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, vol. 79, no. 11, pp. 1425–1442. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03554-9>.
 19. Al Sulaiman K., Korayem G. B., Altbainawi A. F. et al. Evaluation of inhaled nitric oxide, no. iNO) treatment for moderate-to-severe ARDS in critically ill patients with COVID-19: a multicenter cohort study. *Crit Care*, 2022, vol. 26, no. 1, pp. 304. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04158-y>.
 20. Cookson M. W., Kinsella J. P. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension. *Clin Perinatol*, 2024, vol. 51, no. 1, pp. 95–111. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.11.001>.
 21. Chang Y. T., Liu J. R., Chen W. M. et al. First-year outcomes of very low birth weight preterm singleton infants with hypoxemic respiratory failure treated with milrinone and inhaled nitric oxide (iNO) compared to iNO alone: A nationwide retrospective study. *PLoS One*, 2024, vol. 19, no. 5, e0297137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297137>.
 22. Duggal A., Rezoagli E., Pham T. et al. Patterns of use of adjunctive therapies in patients with early moderate to severe ARDS: Insights from the Lung Safe Study. *Chest*, 2020, vol. 157, no. 6, pp. 1497–1505. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.041>.
 23. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E. C. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, vol. 195, no. 9, pp. 1253–1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>.
 24. Ferreira L. O., Vasconcelos V. W., Lima J. S. et al. Biochemical changes in cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: new insights. *J Pers Med*, 2023, vol. 13, no. 10, pp. 1506. <https://doi.org/10.3390/jpm13101506>.
 25. Frostell C., Fratacci M. D., Wain J. C. et al. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation*, 1991, vol. 83, no. 6, pp. 2038–2047. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.6.2038>.
 26. Gebistorf F., Karam O., Wetterslev J. et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome, no. ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, vol. 6, CD002787. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002787.pub3>.
 27. Grasselli G., Calfee C. S., Camporota L. et al. European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*, 2023, vol. 49, no. 7, pp. 727–759. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07050-7>.
 28. Griffiths M. J. D., McAuley D. F., Perkins G. D. et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*, 2019, vol. 6, no. 1, e000420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>.
 29. Hubble C. L., Cheifetz I. M., Craig D. M. et al. Inhaled nitric oxide results in deteriorating hemodynamics when administered during cardiopulmonary bypass in neonatal swine. *Pediatr Crit Care Med*, 2004, vol. 5, no. 2, pp. 157–162. <https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000112377.90107.97>.
 30. Ignarro L. J., Buga G. M., Wood K. S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, vol. 84, no. 24, pp. 9265–9269. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.9265>.
 31. Janssens S. P., Bogaert J., Zalewski J. et al. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction, no. NOMI): a multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 29, pp. 2717–2725. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy232>.
 32. Kamenshchikov N. O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in cardiac surgery: a review article. *Biomedicines*, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 1085. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041085>.
 33. Monsalve-Naharro J. Á., Domingo-Chiva E., García Castillo S. et al. Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Farm Hosp*, 2017, vol. 41, no. 2, pp. 292–312. <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.2.10533>.

34. Muenster S., Zarragoikotxea I., Moscatelli A. et al. Inhaled NO at a cross-roads in cardiac surgery: current need to improve mechanistic understanding, clinical trial design and scientific evidence // *Front Cardiovasc Med.* – 2024. – Vol. 11. – 1374635. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1374635>.
35. Palmer R. M., Ferrige A. G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* – 1987. – Vol. 327, № 6122. – P. 524–526. <https://doi.org/10.1038/327524a0>. PMID: 3495737.
36. Qadir N., Sahetya S., Munshi L. et al. An Update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2024. – Vol. 209, № 1. – P. 24–36. <https://doi.org/10.1164/rccm.202311-2011ST>.
37. Redaelli S., Magliocca A., Malhotra R. et al. Nitric oxide: Clinical applications in critically ill patients // *Nitric Oxide.* – 2022. – Vol. 121. – P. 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.01.007>.
38. Redaelli S., Pozzi M., Giani M. et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome subsets: rationale and clinical applications // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* – 2023. – Vol. 36, № 3. – P. 112–126. <https://doi.org/10.1089/jamp.2022.0058>.
39. Sardo S., Osawa E. A., Finco G. et al. Nitric oxide in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2018. – Vol. 32, № 6. – P. 2512–2519. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.02.003>.
40. Schlapbach L. J., Gibbons K. S., Horton S. B. et al. Effect of nitric oxide via cardiopulmonary bypass on ventilator-free days in young children undergoing congenital heart disease surgery: the NITRIC randomized clinical trial // *JAMA.* – 2022. – Vol. 328, № 1. – P. 38–47. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.9376>.
41. Shei R. J., Baranauskas M. N. More questions than answers for the use of inhaled nitric oxide in COVID-19 // *Nitric Oxide.* – 2022. – Vol. 124. – P. 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.05.001>.
42. Sherlock L. G., Wright C. J., Kinsella J. P. et al. Inhaled nitric oxide use in neonates: Balancing what is evidence-based and what is physiologically sound // *Nitric Oxide.* – 2020. – Vol. 95. – P. 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.12.001>.
43. Tasaka S., Ohshimo S., Takeuchi M. et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021 // *J Intensive Care.* – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 32. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00615-6>.
44. Wong J., Loomba R. S., Evey L. et al. Postoperative inhaled nitric oxide does not decrease length of stay in pediatric cardiac surgery admissions // *Pediatr Cardiol.* – 2019. – Vol. 40, № 8. – P. 1559–1568. <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02187-z>.
45. Xu F., Li W. Delivery exogenous nitric oxide via cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery reduces the duration of postoperative mechanical ventilation – a meta-analysis of randomized controlled trials // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9, № 8. – e19007. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19007>.
46. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z. et al. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis // *Nitric Oxide.* – 2024. – Vol. 146. – P. 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.03.004>.
47. Yang X., Zhu L., Pan H., Yang Y. Cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: better understanding and better prevention // *Ren Fail.* – 2024. – Vol. 46, № 1. – P. 2331062. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2331062>.
48. Yu B., Ichinose F., Bloch D. B. et al. Inhaled nitric oxide // *Br J Pharmacol.* – 2019. – Vol. 176, № 2. – P. 246–255. <https://doi.org/10.1111/bph.14512>.
49. Zhao Y., Li C., Zhang S. et al. Inhaled nitric oxide: can it serve as a savior for COVID-19 and related respiratory and cardiovascular diseases? // *Front Microbiol.* – 2023. – Vol. 14. – 1277552. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1277552>.
50. Zhao M., Zhang Q., Lin Y. et al. Impact of nitric oxide via cardiopulmonary bypass on pediatric heart surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Cardiothorac Surg.* – 2024. – Vol. 19, № 1. – P. 461. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02953-y>.
34. Muenster S., Zarragoikotxea I., Moscatelli A. et al. Inhaled NO at a cross-roads in cardiac surgery: current need to improve mechanistic understanding, clinical trial design and scientific evidence. *Front Cardiovasc Med*, 2024, vol. 11, 1374635. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1374635>.
35. Palmer R. M., Ferrige A. G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 1987, vol. 327, no. 6122, pp. 524–526. <https://doi.org/10.1038/327524a0>. PMID: 3495737.
36. Qadir N., Sahetya S., Munshi L. et al. An Update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, vol. 209, no. 1, 24–36. <https://doi.org/10.1164/rccm.202311-2011ST>.
37. Redaelli S., Magliocca A., Malhotra R. et al. Nitric oxide: Clinical applications in critically ill patients. *Nitric Oxide*, 2022, vol. 121, pp. 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.01.007>.
38. Redaelli S., Pozzi M., Giani M. et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome subsets: rationale and clinical applications. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2023, vol. 36, no. 3, pp. 112–126. <https://doi.org/10.1089/jamp.2022.0058>.
39. Sardo S., Osawa E. A., Finco G. et al. Nitric oxide in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, vol. 32, no. 6, pp. 2512–2519. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.02.003>.
40. Schlapbach L. J., Gibbons K. S., Horton S. B. et al. Effect of nitric oxide via cardiopulmonary bypass on ventilator-free days in young children undergoing congenital heart disease surgery: the NITRIC randomized clinical trial. *JAMA*, 2022, vol. 328, no. 1, pp. 38–47. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.9376>.
41. Shei R. J., Baranauskas M. N. More questions than answers for the use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Nitric Oxide*, 2022, vol. 124, pp. 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.05.001>.
42. Sherlock L. G., Wright C. J., Kinsella J. P. et al. Inhaled nitric oxide use in neonates: Balancing what is evidence-based and what is physiologically sound. *Nitric Oxide*, 2020, vol. 95, pp. 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.12.001>.
43. Tasaka S., Ohshimo S., Takeuchi M. et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. *J Intensive Care*, 2022, vol. 10, no. 1, pp. 32. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00615-6>.
44. Wong J., Loomba R. S., Evey L. et al. Postoperative inhaled nitric oxide does not decrease length of stay in pediatric cardiac surgery admissions. *Pediatr Cardiol*, 2019, vol. 40, no. 8, pp. 1559–1568. <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02187-z>.
45. Xu F., Li W. Delivery exogenous nitric oxide via cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery reduces the duration of postoperative mechanical ventilation – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon*, 2023, vol. 9, no. 8, e19007. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19007>.
46. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z. et al. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide*, 2024, vol. 146, pp. 64–74. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.03.004>.
47. Yang X., Zhu L., Pan H., Yang Y. Cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: better understanding and better prevention. *Ren Fail*, 2024, vol. 46, no. 1, pp. 2331062. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2331062>.
48. Yu B., Ichinose F., Bloch D. B. et al. Inhaled nitric oxide. *Br J Pharmacol*, 2019, vol. 176, no. 2, pp. 246–255. <https://doi.org/10.1111/bph.14512>.
49. Zhao Y., Li C., Zhang S. et al. Inhaled nitric oxide: can it serve as a savior for COVID-19 and related respiratory and cardiovascular diseases? *Front Microbiol*, 2023, vol. 14, 1277552. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1277552>.
50. Zhao M., Zhang Q., Lin Y. et al. Impact of nitric oxide via cardiopulmonary bypass on pediatric heart surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg*, 2024, vol. 19, no. 1, pp. 461. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02953-y>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Козлов Игорь Александрович

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 63/2.

E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN: 9019-8498 Author ID: 646202

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Kozlov Igor A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia.

E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN: 9019-8498, AuthorID: 646202