



Роль оксида азота в нефропротекции при хирургической коррекции пороков сердца у детей (обзор литературы)

П. В. ЗИНЧУК*, А. А. ИВКИН, Е. В. ГРИГОРЬЕВ, Д. Г. БАЛАХНИН

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Российская Федерация

Поступила в редакцию 25.06.2024 г.; дата рецензирования 14.10.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Необходимость разработки эффективных методов защиты почек при кардиохирургических вмешательствах диктуется прогрессирующим ростом острого почечного повреждения (КХ-ОПП) у детей, что связано с незрелостью функции почек и повреждающими факторами искусственного кровообращения (ИК): активация системного воспалительного ответа, гипотермия, гемодилюция, гемолиз, трансфузия донорских компонентов крови, гипоксия/гипероксия. КХ-ОПП в данной популяции приводит к ухудшению как раннего, так и отдаленного прогнозов пациента. Однако общепринятая стратегия нефропротекции у детей кардиохирургического профиля отсутствует.

Цель – анализ существующих данных об эффективности применения оксида азота в качестве органопротекции почек в детской кардиохирургической популяции за 2019–2024 гг.

Материалы и методы. Анализ выполнен с использованием отечественных и международных биомедицинских баз по ключевым словам: оксид азота, ингаляция оксида азота, нефропротекция, ИК, кардиохирургия, дети.

Результаты. В обзоре представлена актуальная информация по интраоперационному использованию оксида азота во время кардиохирургических операций в условиях ИК и его влияние на дальнейшее развитие острого почечного повреждения.

Заключение. Оксид азота является перспективным методом нефропротекции в кардиохирургии различных возрастных групп с использованием ИК, что подтверждается клиническими исследованиями, а также результатами отбора серологических и гистологических проб животных моделей. Данных об использовании в педиатрической группе пациентов недостаточно, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: оксид азота, ингаляция оксида азота, нефропротекция, искусственное кровообращение, кардиохирургия, дети

Для цитирования: Зинчук П. В., Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Балахнин Д. Г. Роль оксида азота в нефропротекции при хирургической коррекции пороков сердца у детей (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 122–129. <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-122-129>.

The role of nitric oxide in nephroprotection during surgical correction of congenital heart disease in children (literature review)

POLINA V. ZINCHUK*, ARTEM A. IVKIN, EVGENIY V. GRIGORIEV, DMITRY G. BALAKHNIN

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Received 25.06.2024; review date 14.10.2024

ABSTRACT

Introduction. The need to develop effective methods of renal protection during cardiac surgical interventions is dictated by the progressive increase of acute kidney injury (CS-AKI) in children, which is associated with immaturity of renal function and damaging factors of cardiopulmonary bypass (CPB): activation of systemic inflammation response, hypothermia, hemodilution, hemolysis, transfusion of donor blood components, hypoxia/hyperoxia. CS-AKI in this population results in worsening of both early and long-term patient prognosis. However, there is no universally accepted strategy for nephroprotection in pediatric cardiac surgical patients.

The objective was to analyze existing data on the efficacy of nitric oxide as renal organoprotection in the pediatric cardiac surgery population for 2019–2024.

Materials and Methods. The analysis was performed using domestic and international biomedical databases using the keywords: nitric oxide, nitric oxide inhalation, nephroprotection, artificial circulation, cardiac surgery, children.

Results. The review presents current information on intraoperative use of nitric oxide during cardiac surgery under artificial circulation and its effect on further development of acute kidney injury.

Conclusion. Nitric oxide is a promising method of nephroprotection in cardiac surgery of different age groups using artificial circulation, which is confirmed by clinical studies, as well as by the results of serologic and histologic sampling of animal models. The data on the use in pediatric patient group is insufficient and requires further studies.

Keywords: nitric oxide, nitric oxide inhalation, nephroprotection, artificial circulation, cardiac surgery, children

For citation: Zinchuk P. V., Ivkin A. A., Grigoriev E. V., Balakhnin D. G. Role of nitric oxide in nephroprotection during surgical correction of congenital heart disease in children (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 6, P. 122–129. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-122-129>.

Для корреспонденции:
Полина Вадимовна Зинчук
E-mail: zpv2706@mail.ru

Correspondence:
Polina V. Zinchuk
E-mail: zpv2706@mail.ru

Введение

В детской кардиохирургической популяции частота острого почечного повреждения (КХ-ОПП) колеблется от 9,6% до 52% и может быть выше среди

новорожденных (64%) [27]. КХ-ОПП в этой популяции рассматривается как независимый фактор риска смерти после оперативного вмешательства [14]. Актуальность вопроса периоперационной протекции почек у детей в кардиохирургии и кардио-

анестезиологии связана с прогрессирующим ростом частоты ОПП, что ведет к ухудшению результата операции и неблагоприятным отдаленным исходам [31], а также увеличению затрат, связанных с длительностью госпитализации и использованием заместительной почечной терапии и ИВЛ [23]. К факторам, повреждающим почки периоперационно, относят: сниженный сердечный выброс вследствие эффектов общей анестезии, вазоконстрикцию почечных артерий из-за увеличения сродства оксида азота к гемоглобину; активацию системной воспалительной реакции. Отдельные патологические факторы присущи искусственному кровообращению (ИК). Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) в большинстве случаев оказывается преходящим и контролируемым, но в сложных случаях это может вести к активации фибринолиза, коагуляции, каскада комплемента, калликреин-кининовой системы и множественных клеточных элементов, приводящих к нарушению микроциркуляции и тканевой перфузии [26]. Гипотермия, гемодилюция, гипероксия и гемолиз как факторы (ИК) ведут к вазоконстрикции и снижению кислородной емкости крови, в результате чего усиливается апоптоз и уменьшаются собственные резервы оксида азота в организме. Длительное применение ИК и гемотрансфузия могут вызывать обширный гемолиз: повышение уровня свободного гемоглобина наблюдается в 90% всех операций на сердце с применением ИК, из них в 8% случаев гемолиз носит умеренный характер ($0,1 < \text{HbF} \leq 0,4$ г/л), в 48% – выраженный ($0,4 < \text{HbF} < 1$ г/л), 34% – тяжелый ($\text{HbF} \geq 1$ г/л) [2], что коррелирует с тяжестью поражения почек [34]. Наиболее уязвимым контингентом пациентов для развития ОПП считаются новорожденные и дети первого года жизни, что связано с их морфофункциональными особенностями и самыми неблагоприятными условиями для проведения ИК (большая площадь контактной поверхности крови с экстракорпоральным контуром, массивная гемотрансфузия, частое использование умеренной и глубокой гипотермии) [19]. Ранняя диагностика КХ-ОПП у детей, особенно новорожденных, затруднена, поскольку нет единого представления о нормальном уровне креатинина сыворотки в зависимости от гестационного и постнатального возраста, наличия неолигурического варианта ОПП [4] и сложности исследования ранних маркеров почечного повреждения. Для диагностики ОПП рекомендовано использовать шкалу RIFLE, поскольку шкалы KDIGO и AKIN имеют недостатки: поздняя диагностика (шкала указывает на уже состоявшееся ОПП) и большое число недиагностированных случаев ОПП [38]. Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровня сывороточного креатинина и темпа диуреза считаются неэффективными по причине малочувствительности, временных затрат (до суток) и зависимости от множества внешних факторов. Специфические маркеры почечного повреждения – NGAL (neutrophil gelatinase-associated

lipocalin), цистатин С, KIM (kidney injury molecule), TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase), L-FABP (liver-type fatty acid binding protein) – позволяют диагностировать раннее ОПП, но зависят от времени забора крови у пациентов. Имеются указания на большую чувствительность данных маркеров в предикции ОПП у детей, но они не используются в рутинной практике [1]. Существуют методы инструментальной диагностики интраоперационного ОПП: NIRS для отслеживания почечной перфузии [20], УЗИ – визуализация почечного кровотока (сложность выполнения, дороговизна) [15]. Фиброоптическое исследование напряжения кислорода в моче позволяет оценить функцию почек в периоперационном периоде, но этот метод малодоступен и имеет ограничения применения в детском возрасте [8].

Значение оксида азота в развитии острого повреждения почек

Патофизиология КХ-ОПП имеет множество факторов риска, сочетание которых приводит к снижению доставки кислорода тканям почек. Один из механизмов повреждения почек – интраоперационная вазоконстрикция ренальных артерий [39]. Функция эндотелия определяет сосудистый тонус, в частности, эндотелиальный релаксирующий фактор – NO-вазодилатацию. Биологическая активность NO связана с многочисленными благоприятными эффектами на сердечно-сосудистую, почечную и метаболическую системы, главным образом через цГМФ-зависимые механизмы, хотя сообщалось также о цГМФ-независимых механизмах. Эти механизмы являются многофакторными и включают модуляцию функции белков и иммунных клеток, снижение передачи сигналов ангиотензина II, окислительный стресс и активность симпатических нервов, а также модуляцию функции митохондрий, скорость клубочковой фильтрации. Нарушение биоактивности NO связано с окислительным стрессом [35].

Имеется достаточно данных, подтверждающих центральную роль митохондрий в реализации защитного действия NO при ИК-поражении. NO-зависимая активация цГМФ-протеинкиназы G (PKG), а также активация PKG вне цГМФ-зависимого пути опосредует открытие митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (КАТР-каналы). Открытие КАТР-каналов снижает перегрузку Ca^{2+} , а связанная с этим внутримитохондриальная передача сигналов приводит к дезактивации митохондриальной проницаемости, что приводит к цитопротекторному фенотипу [29]. NO способен действовать вне этих механизмов посредством связывания с активными центрами цитохром-С-оксидазы, ингибирующей апоптотический сигнал от митохондрий [33]. Благодаря посттранскрипционным модификациям NO модулирует воспалительные реакции, включая передачу сигналов пути NF- κ B, а также снижает выработку АФК и действует как антиоксидант при повреждении, связанном с ишемией

[28]. Другой мишенью NO-терапии может быть эндотелиально-защитное действие против агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, уменьшение повреждений системы микроциркуляции и оптимизация доставки субстрата и обеспечения тканей [16]. Гипотермия, которая довольно часто сопровождается кардиооперации, снижает как почечную перфузию, так и фильтрацию. Гипотермия до 28 °С на модели крысы сопровождается примерно 50% снижением общего почечного кровотока и СКФ [12], а выработка мочи увеличивалась, что было связано со снижением уровня цГМФ в плазме и повышением сопротивления сосудов почек по сравнению с нормотермией при 37,5 °С. Поскольку артериальное давление практически не изменилось, было подсчитано, что сопротивление сосудов почек увеличилось в два раза, из которых 75% было связано с активной вазоконстрикцией, прежде всего, афферентной артериолы. Был рассмотрен вопрос о том, связано ли повышение тонуса артериол с ингибированием продукции оксида азота (NO), вызванным холодом. Установлено, что NO играет важную роль в контроле вазомоторного тонуса в сосудистом русле почек: обнаружено, что ингибирование образования NO ингибиторами NO-синтазы повышает сопротивление почечных сосудов и снижает почечный кровоток не только в прессорных дозах [10], но и в дозах, не влияющих на системное артериальное давление [13]. И наоборот, было обнаружено, что инфузия предшественника NO L-аргинина и донора NO нитропруссид натрия уменьшает почечную вазоконстрикцию. Во время гипотермии нитропруссид натрия также был способен снижать сосудистое сопротивление.

Предполагается, что снижение продукции NO при отсутствии повреждения почек является физиологической реакцией на ИК, но не исключается и эндотелиальная дисфункция. Донация NO не улучшала ни почечный кровоток, ни СКФ. Однако ингибирование NO привело к дальнейшему повышению почечного сопротивления и снижению СКФ. Вероятно, в условиях гипотермии донация NO, хоть и не защищает от ОПП, но снижает скорость почечного повреждения [11].

Безопасность использования оксида азота

Интраоперационное введение оксида азота в контур АИК безопасно для пациента, что было подтверждено на животной модели. Всего использовалось 10 свиней, контрольной группе ($n = 5$) в оксигенатор подавалась воздушно-кислородную смесь без NO, экспериментальной группе ($n = 5$) подавали воздушно-кислородную смесь с содержанием NO в концентрации 100 ppm. Процедура ИК длилась 4 часа, затем в течение 12 часов животные наблюдались для оценки NO_2 , NO и концентрации метгемоглобина. В ходе исследования было выявлено, что во время донации NO в дозе 100 ppm в течение 4 часов, NO_2 не превышало уровня безопасной концен-

трации (< 2 ppm) в 91% измерений. Концентрация метгемоглобина также не выходила за верхнее допустимое значение ($< 3\%$). Значимых статистических различий между двумя группами выявлено не было. Кроме того, данное исследование включает оценку стабильности мембран оксигенатора из полипропилена под воздействием оксида азота в дозе 500 ppm, в результате которой, по данным УК-Фурье спектроскопии, оксигенатор не изменил своих свойств [5].

Влияние NO на развитие ОПП может быть специфичным для различных заболеваний. Так, для пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом донация NO повышает риск ОПП. Несмотря на то, что введение NO не было связано с кровотечением, выраженной метгемоглобинемией или увеличением частоты пневмоторакса, существовала связь между острой почечной недостаточностью и NO при ОРДС [37].

Описан клинический случай метгемоглобинемии у ребенка 2 лет, получавшего ингаляции NO в дозе до 40 ppm после коррекции ВПС (коарктация аорты) без применения ИК. Несмотря на корректную вентиляцию, данные пульсоксиметрии и SaO_2 артериальной крови (95% с дальнейшим снижением до уровня плато 85%), уровень метгемоглобина в то же время достигал 20–50%. Данный клинический случай демонстрирует необходимость дополнительного регулярного контроля концентрации MetHb при донации NO [32].

Исследование влияния оксида азота на животной модели

С целью доказательства снижения частоты КХ-ОПП посредством применения оксида азота было проведено исследование на овцах с последующим гистологическим и серологическим исследованием. На модели выживших овец (72 часа) ОПП индуцировали путем проведения низкотокового ИК в течение 2 часов, а затем полноточного АИК в течение 2 часов. Группа с оксидом азота ($n = 6$) получала экзогенный NO в контур АИК через оксигенатор, а контрольная группа ($n = 5$) не получала оксид азота. После операции диурез, частота сердечных сокращений, частота дыхания и периферическая сатурация были эквивалентными между группами. Повышение уровня креатинина после операции по сравнению с исходным уровнем было значительно выше в контрольной группе через 16, 24 и 48 часов. Гистопатологические признаки умеренного/тяжелого ОПП (некроз эпителия, слущивание канальцев, образование цилиндров, гломерулярный отек) наблюдались у 60% (3/5) пациентов контрольной группы против 0% (0/6) в группе оксида азота. Удлинение кортикальных канальцевых эпителиальных ресничек (чувствительный признак клеточного повреждения) было значительно больше в контрольной группе, чем в группе оксида азота [21].

Оценка эффективности и безопасности доставки NO для защиты почек при моделировании ИК и циркуляторного ареста была проведена на живот-

ной модели: 20 баранов Алтайской породы массой 30–32 кг. Циркуляторный арест выполняли в условиях умеренной гипотермии (30–32 °C) в течение 15 мин с последующей реперфузией и согреванием до 37 °C. Животные были разделены на 2 равные группы: 10 баранов получали терапию NO в контур АИК в дозе 80 ppm, 10 баранов составили контрольную группу (без NO-терапии). Проводился забор биологических жидкостей и биопсийного материала для последующей оценки безопасности применения NO и его нефропротективных свойств. Предлагаемая методика терапии оксидом азота при моделировании ИК с циркуляторным арестом в эксперименте является безопасной и не приводит к увеличению потенциально опасных метаболитов выше допустимых значений. В основной группе средняя концентрация NO на протяжении всего периода эксперимента составляла $1,2 \pm 0,19$ ppm при максимально допустимом уровне 3 ppm, концентрация метгемоглобина в крови – $2,3 \pm 0,34\%$ при максимально разрешенном уровне 5%. Выявлено статистически значимое снижение липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL): в основной группе $0,67 \pm 0,255$ нг/мл против $2,23 \pm 0,881$ в контрольной группе, $p = 0,0001$. По морфологическим данным, признаки ОПП в основной группе выражены в меньшей степени. Был сделан вывод, что донация оксида азота в дозе 80 ppm безопасна и снижает степень повреждения почек [3].

Изучение энергетических параметров во время ИК с донацией оксида азота было проведено на животной модели: 12 баранов: в экспериментальной группе ($n = 6$) животные получали ингаляции оксидом азота (80 ppm) сразу после интубации и в течение 90 мин во время этапа ИК, в контрольной группе ($n = 6$) этап ИК выполнялся согласно стандартному протоколу. Через 1 час после отлучения от ИК брали биоптат тканей почек, затем проводили оценку тканевой концентрации АТФ и лактата. По результатам данного исследования энергетическое обеспечение тканей почек в экспериментальной группе было выше, чем в контрольной (АТФ $3,7 \pm 0,62$ nmol/g в контрольной группе против $6,8 \pm 1,11$ nmol/g – в экспериментальной, $p = 0,00011$). Уровень лактата в обеих группах статистически значимо не различался [6].

Исследования, проведенные на баранах с целью оценки выраженности апоптоза, пироптоза и некроптоза во время ИК, продемонстрировали значительное снижение уровня TNF- α (маркер апоптоза) в группе донации оксида азота в контур ИК с циркуляторным арестом. В исследование включили 24 барана, разделенных на 4 группы: ИК+NO, ИК, ИК+ЦА+NO, ИК+ЦА. ИК во всех группах составляло 90 мин, ЦА – 15 мин. Забор биоптата почечной ткани производился через 1 час после остановки ИК. Биоптаты исследовали на тканевую концентрацию: TNF- α – маркер апоптоза, RIPK3 – некроптоза и NLRP3 и GSDMD – маркеры пироптоза. Значимой разницы между группами установлено не

было, за исключением группы ИК+NO+ЦА – уровень TNF- α был существенно ниже (899 нг/г), чем в группе ИК+ЦА (1716 нг/г), $p = 0,026$. Авторы также указывают на отсутствие влияния оксида азота в дозе 80 ppm на активацию апоптоза, поскольку известно, что воздействие высоких уровней экзогенных доноров NO приводит к активации сигнальных путей апоптоза [7]. Периоперационная доставка NO снижает выраженность внешнего пути апоптоза в клетках почечной паренхимы при моделировании операций с ИК и циркуляторным арестом. Периоперационная доставка NO в дозе 80 ppm не приводит к усилению процессов апоптоза, пироптоза, некроптоза в почечной паренхиме.

Доставка оксида азота в экстракорпоральный контур во время оперативного вмешательства на сердце снижает уровень послеоперационной гипоксемии ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) при наличии исходной гипоксемии во всех временных точках в течение 24 часов. Обследовали 98 взрослых пациентов, распределенных случайным образом, среди которых 51 пациент получал периоперационно оксид азота в контур ИК в дозе 40 ppm, 47 пациентов составили контрольную группу. Группа оксида азота продемонстрировала более низкие показатели гипоксемии при поступлении в отделение интенсивной терапии (47,1 против 68,1%), $p = 0,043$. Пациенты с исходной гипоксемией, получавшие NO, продемонстрировали значительно более низкие показатели гипоксемии (61,1 против 93,8%), $p = 0,042$, и более высокие соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ во всех временных точках, $F(1,30) = 6,08$, $p = 0,019$. Существенных различий в частоте синдрома низкого сердечного выброса и ОПП не выявлено. Авторы заявляют о безопасности использования оксида азота в дозе 40 ppm, повышение уровня метгемоглобина до токсичных значений не наблюдалось [9].

Применение оксида азота в клинической практике

Было проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование с целью определения влияния NO на развитие ОПП, участвовали 96 взрослых пациентов с умеренным риском почечных осложнений, перенесших кардиохирургическое вмешательство (АКШ + клапанная коррекция) с использованием ИК. Пациенты случайным образом разделены на две группы: получающие NO (40-ppm) в контур ($n = 48$) и не получающие ($n = 48$). Характеристики интраоперационного периода, хирургических процедур, процедур общей анестезии и гемодинамических профилей были сходными в двух группах. Применение NO ассоциировалось со значительным снижением общей заболеваемости ОПП: 10 (20,8%) в группе лечения NO против 20 (41,6%) в контрольной группе. Два случая ОПП 2-й стадии наблюдались в группе лечения NO (4,1%) по сравнению с 5 случаями (10,4%) в контрольной группе. В контрольной группе был зарегистрирован один случай ОПП 3-й стадии, потребовавший

заместительной почечной терапии. Медиана диуреза во время ИК была значительно выше в группе лечения NO по сравнению с контрольной группой ($2,6 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ против $1,7 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$). Средний уровень липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой в моче (uNGAL), был значительно ниже в группе лечения NO по сравнению с контрольной группой через 4 часа после операции ($1,12 \text{ нг/мл}$ против $4,62 \text{ нг/мл}$). Значительное снижение метаболитов NO в периоперационном периоде в контрольной группе имеет клиническое значение, поскольку снижение уровня метаболитов NO при кардиохирургических операциях с ИК можно считать предиктором и маркером осложненного послеоперационного периода у этих пациентов. Не было различий в изменениях уровней свободного гемоглобина в плазме между группами лечения NO и контрольной группой. Уровень NO_2 значительно увеличился во время операции в группе лечения NO, но немного снизился в контрольной группе и вернулся к исходным уровням через 24 часа после операции в обеих группах. Уровень NO_2 был значительно выше в группе лечения NO по сравнению с контрольной группой, начиная с 5 мин после снятия зажима и продолжая до конца операции. Уровни метаболитов NO не вернулись к исходным значениям ни в одной группе. Изменения концентрации провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в плазме крови в интраоперационном периоде не происходило. Однако наблюдалась тенденция к снижению уровня некоторых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4 и IL-6) после ИК через 6 и 24 часа после операции в группе лечения NO. В течение 5 дней после вмешательства не было выявлено различий между группами по совокупному балансу жидкости или диурезу. Уровень метгемоглобина в плазме значительно увеличивался до окончания ИК в группе лечения NO и был значительно выше в конце ИК по сравнению с уровнем в контрольной группе. Послеоперационные осложнения были одинаковыми в обеих группах. Таким образом, NO не оказывает самостоятельного противовоспалительного действия, но может ослаблять выраженность воспалительной реакции в ближайшем послеоперационном периоде за счет уменьшения гипоперфузии и микроциркуляторного расстройства в тканях – триггера высвобождения провоспалительных медиаторов [24]. Это обосновано тем, что гемолиз во время ИК высвобождает гемоглобин в кровоток в виде оксигемоглобина. Когда истощается NO, оксигемоглобин в плазме вызывает сужение сосудов, ухудшает перфузию тканей и вызывает воспаление на животных моделях [30]. Следовательно, оксигемоглобин в плазме способствует развитию ОПП за счет внутрипочечных окислительных реакций [17]. Введение экзогенного газа NO окисляет плазменный оксигемоглобин до метгемоглобина и, таким образом, может предотвратить КХ-ОПП [22].

В ретроспективном когортном исследовании с целью сравнения частоты и тяжести ОПП после

операций на сердце с применением ИК и введения экзогенного оксида азота у детей рассматривали разницу между до- и послеоперационным уровнем креатинина сыворотки крови. В анализ был включен 591 пациент: 298 (50,5%) в контрольной группе и 293 (49,5%) в группе с использованием NO. Обе группы существенно не отличались по исходным характеристикам, за исключением времени АИК. После корректировки всех исходных переменных статистически значимой разницы в увеличении креатинина сыворотки крови между группами не было [36].

Вероятно, отсутствие различий между контрольной и экспериментальной группами связано в сравнении по одному признаку – сывороточному креатинину, который может являться недостоверным, необходимо исследование ранних маркеров ОПП (цистатин С, NGAL в сыворотке крови и NGAL, KIM-1 в моче) [18].

Положительное влияние ингаляций оксида азота на про- и противовоспалительные цитокины описывается в клиническом исследовании с участием детей с единственным желудочком сердца. Оксид азота доставлялся во время операции Fonten в оксигенатор на протяжении всего этапа ИК. Пациенты были разделены на контрольную группу ($n = 49$) и группу NO ($n = 48$). Пациенты экспериментальной группы имели более низкие уровни лактата, глюкозы и катехоламинов после этапа ИК. Анализ плазменных факторов показал значительно более высокую концентрацию интерлейкина-10 и более низкую концентрацию интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-1 β , пентраксина, матриксной металлопротеиназы-8, тропонина-I, креатинкиназы миокарда (СК-МВ) и инсулина в группе с оксидом азота. Таким образом, можно сделать вывод, что доставка оксида азота в контур АИК снижает метаболический стресс и воспалительную реакцию после операции Fonten, а также обеспечивает кардио- и пульмопротекцию и, вероятно, способна уменьшать риск развития ОПП [25].

Н. О. Каменьщиков со своей исследовательской группой провел исследование с применением оксида азота во время этапа ИК с участием 96 кардиохирургических (АКШ, клапанная коррекция) взрослой больных с умеренным риском почечных осложнений. Пациенты были случайным образом разделены на группы, получающие оксид азота в контур ИК в дозе 40 ppm ($n = 48$) и не получающие оксид азота ($n = 48$). Характеристики интраоперационного периода (сложность и длительность хирургического вмешательства, время этапа ИК и пережатия аорты, методы общей анестезии и данные гемодинамики, гемоглобина и гематокрита) были схожи в обеих группах. Результатами данного исследования стали: снижение частоты ОПП (в контрольной группе – 20,8% в группе с оксидом азота против 41,6% контрольной группы), средний уровень диуреза во время ИК был значительно выше в группе NO ($2,6 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$), чем в контрольной группе ($1,7 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$), средний уровень uNGAL через 4 часа после операции был значительно ниже в группе NO

(1,12 нг/мл против 4,62 нг/мл контрольной группы). Значительного снижения уровня медиаторов воспаления не отмечалось, однако тенденция к снижению провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4 и IL-6) после ИК через 6 и 24 часа после операции была более выражена у группы, получавшей NO. Уровень MetHb не превышал безопасный уровень при донации NO в дозе 40 ppm. Таким образом, применение оксида азота с целью нефропротекции во время ИК во взрослой группе безопасно и эффективно [24].

Заключение

Оксид азота способен выступать защитным агентом всех органов и тканей в периоперационном

периоде, в том числе и почек. Существуют данные об успешном применении NO как средства органопротекции во время кардиологических операций у взрослых пациентов, однако данных в педиатрической группе недостаточно. Исходя из патофизиологии NO во время ИК, клинических исследований и изучения нативных препаратов почек, подвергшихся КХ-ОПП, применение оксида азота имеет перспективу. Множество методов диагностики ОПП позволяют выявить ранние изменения функции почек и, тем самым, отслеживать результативность донации NO. Необходимы дополнительные исследования для определения эффективных доз и схемы применения NO, учитывающие индивидуальные характеристики педиатрического пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врожденных пороков сердца» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты». Номер государственного учета в НИОКТР: 124041800039-2.

Financing. The work was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of the CPSU No. 0419-2024-0002 «Perioperative neuroprotective strategies in surgery of congenital heart defects» with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the national project «Science and Universities». State registration number in R&D: 124041800039-2.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

The contribution of the authors. All authors contributed equally to the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing evidence, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балахнин Д. Г., Чермных И. И., Ивкин А. А. и др. Проблема острого повреждения почек у кардиохирургических пациентов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 93–101. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-93-101>.
2. Баутин А. Е., Маричев А. О., Карпова Л. И. и др. Факторы, определяющие динамику содержания свободного гемоглобина в плазме крови при выполнении кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения: проспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2024. – № 1. – С. 69–81. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-69-81>.
3. Бойко А. М., Каменщиков Н. О., Мирошниченко А. Г. и др. Влияние доставки оксида азота на повреждение почек при моделировании искусственного кровообращения с циркуляторным арестом в эксперименте // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8, № 3. – С. 18–25. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25>.
4. Деревягина О. С., Нароган М. В., Иванец Т. Ю. и др. Острое повреждение почек у недоношенных детей: частота, клинические особенности, ассоциированные факторы и состояния // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 34, № 4. – С. 11–19. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-12-19>.
5. Радовский А. М., Воротынцев И. В., Атласкин А. А. и др. Воздействие высокой концентрации оксида азота на оксигенаторы аппаратов искусственного кровообращения (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 50–62. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2351>.
6. Тё М. А., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К. и др. Влияние доставки оксида азота на энергетическое обеспечение почечной ткани при проведении искусственного кровообращения: экспериментальное исследование

REFERENCES

1. Balakhnin D. G., Chermnykh I. I., Ivkin A. A. et al. The issue of acute kidney injury in patients after cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 93–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-93-101>.
2. Bautin A. E., Marichev A. O., Karpova L. I. et al. 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, no. 1, pp. 69–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2024-1-69-81>.
3. Boyko A. M., Kamenshchikov N. O., Miroshnichenko A. G. et al. Influence of nitric oxide delivery on kidney damage in experimental model of cardiopulmonary bypass with circulatory arrest. *Fundamental and Clinical Medicine*, 2023, vol. 8, no. 3, pp. 18–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25>.
4. Derevyagina O. S., Narogan M. V., Ivanets T. Yu. et al. Acute kidney injury in premature infants: frequency, clinical features, associated factors and conditions. *Neonatology: News, Opinions, Training*, 2021, vol. 9, no. 4, pp. 11–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-4-12-19>.
5. Radovskiy A. M., Vorotyntsev I. V., Atlaskin A. A. et al. The effect of high nitric oxide concentrations on oxygenators in cardiopulmonary bypass machines (Experimental Study). *General Reanimatology*, 2024, vol. 20, no. 1, pp. 50–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2351>.
6. Tyo M. A., Kamenshchikov N. O., Podoksenov Yu. K. et al. Effect of nitric oxide delivery on energy supply of renal tissue in cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*,

- ние // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 1. – С. 163–170. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-592>.
7. Тё М. А., Каменщиков Н. О., Подоксен 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>.
 8. Abosamak M. F., Lippi G., Benoit S. W. et al. Bladder urine oxygen partial pressure monitoring: Could it be a tool for early detection of acute kidney injury? // *Egypt J Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 43–49. <https://doi.org/10.1080/11101849.2021.187868>.
 9. Azem K., Novakovsky D., Krasulya B. et al. Effect of nitric oxide delivery via cardiopulmonary bypass circuit on postoperative oxygenation in adults undergoing cardiac surgery (NOCARD trial): a randomised controlled trial // *Eur J Anaesthesiol*. – 2024. – Vol. 41, № 9. – P. 677–686. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000002022>.
 10. Baylis C., Qiu C. Importance of nitric oxide in the control of renal hemodynamics // *Kidney Int*. – 1996. – Vol. 49, № 6. – P. 1727–1731. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.256>.
 11. Broman L. M., Carlström M., Källskog Ö. et al. Effect of nitric oxide on renal autoregulation during hypothermia in the rat // *Pflugers Arch*. – 2017. – Vol. 469, № 5–6. – P. 669–680. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1967-1>.
 12. Broman M., Källskog Ö., Kopp U. C. et al. Influence of the sympathetic nervous system on renal function during hypothermia // *Acta Physiol Scand*. – 1998. – Vol. 163, № 3. – P. 241–249. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.1998.00356.x>.
 13. Carlström M., Wilcox C. S., Arendshorst W. J. Renal autoregulation in health and disease // *Physiol Rev*. – 2015. – Vol. 95, № 2. – P. 405–511. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2012>.
 14. Cavalcante C. T. M. B., Cavalcante M. B., Castello Branco K. M. P. et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery // *Pediatr Nephrol*. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 61–78. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05094-9>.
 15. Cherry A. D., Hauck J. N., Andrew B. Y. et al. Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker // *J Clin Anesth*. – 2020. – № 61. – P. 109626. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.109626>.
 16. Daiber A., Xia N., Steven S. et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 187. <https://doi.org/10.3390/ijms20010187>.
 17. Deuel J. W., Schaer C. A., Boretti F. S. et al. Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response // *Cell Death Dis*. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. e2064. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.392>.
 18. Galić S., Milošević D., Filipović-Grčić B. et al. Early biochemical markers in the assessment of acute kidney injury in children after cardiac surgery // *Ther Apher Dial*. – 2022. – Vol. 26, № 3. – P. 583–593. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13736>.
 19. Galletti P. M., Brecher G. A. Heart-lung bypass: principles and techniques of extracorporeal circulation. – New York: Grune & Stratton, 1962.
 20. Ghidini F., Benetti E., Zucchetta P. et al. Transcutaneous near-infrared spectroscopy (NIRS) for monitoring kidney and liver allograft perfusion // *Int J Clin Pract*. – 2021. – Vol. 75, № 5. – P. e14034. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14034>.
 21. Greenberg J. W., Hogue S., Raees M. A. et al. Exogenous nitric oxide delivery protects against cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: Histologic and serologic evidence from an ovine model // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2023. – Vol. 166, № 5. – P. e164–e173. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.03.030>.
 22. Jacob K. A., Leaf D. E. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a review of current strategies // *Anesthesiol Clin*. – 2019. – Vol. 37, № 4. – P. 729–749. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.08.007>.
 23. Jha V., Al-Ghamdi S. M. G., Li G. et al. Global economic burden associated with chronic kidney disease: a pragmatic review of medical costs for the inside CKD research programme // *Adv Ther*. – 2023. – Vol. 40, № 10. – P. 4405–4420. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02608-9>.
 24. Kamenshchikov N. O., Anfinogenova Y. J., Kozlov B. N. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2022. – Vol. 163, № 4. – P. 1393–1403.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>.
 25. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z. et al. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study // *J Intensive Care*. – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 48. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00639-y>.
 26. Kraft F., Schmidt C., Van Aken H. et al. Inflammatory response and extracorporeal circulation // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2015.03.001>.
 27. Kwiatkowski D. M., Krawczeski C. D. Acute kidney injury and fluid overload in infants and children after cardiac surgery // *Pediatr Nephrol*. – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 1509–1517. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3643-2>.
 - 2024, vol. 39, no. 1, pp. 163–170. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-592>.
 7. 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>.
 8. Abosamak M. F., Lippi G., Benoit S. W. et al. Bladder urine oxygen partial pressure monitoring: Could it be a tool for early detection of acute kidney injury? *Egypt J Anaesthesia*, 2021, vol. 37, no. 1, pp. 43–49. <https://doi.org/10.1080/11101849.2021.187868>.
 9. Azem K., Novakovsky D., Krasulya B. et al. Effect of nitric oxide delivery via cardiopulmonary bypass circuit on postoperative oxygenation in adults undergoing cardiac surgery (NOCARD trial): a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2024, vol. 41, no. 9, pp. 677–686. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000002022>.
 10. Baylis C., Qiu C. Importance of nitric oxide in the control of renal hemodynamics. *Kidney Int*, 1996, vol. 49, no. 6, pp. 1727–1731. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.256>.
 11. Broman L. M., Carlström M., Källskog Ö. et al. Effect of nitric oxide on renal autoregulation during hypothermia in the rat. *Pflugers Arch*, 2017, vol. 469, no. 5–6, pp. 669–680. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1967-1>.
 12. Broman M., Källskog Ö., Kopp U. C. et al. Influence of the sympathetic nervous system on renal function during hypothermia. *Acta Physiol Scand*, 1998, vol. 163, no. 3, pp. 241–249. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.1998.00356.x>.
 13. Carlström M., Wilcox C. S., Arendshorst W. J. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev*, 2015, vol. 95, no. 2, pp. 405–511. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2012>.
 14. Cavalcante C. T. M. B., Cavalcante M. B., Castello Branco K. M. P. et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Nephrol*, 2022, vol. 37, no. 1, pp. 61–78. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05094-9>.
 15. Cherry A. D., Hauck J. N., Andrew B. Y. et al. Intraoperative renal resistive index threshold as an acute kidney injury biomarker. *J Clin Anesth*, 2020, № 61, pp. 109626. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.109626>.
 16. Daiber A., Xia N., Steven S. et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 187. <https://doi.org/10.3390/ijms20010187>.
 17. Deuel J. W., Schaer C. A., Boretti F. S. et al. Hemoglobinuria-related acute kidney injury is driven by intrarenal oxidative reactions triggering a heme toxicity response. *Cell Death Dis*, 2016, vol. 7, no. 1, pp. e2064. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.392>.
 18. Galić S., Milošević D., Filipović-Grčić B. et al. Early biochemical markers in the assessment of acute kidney injury in children after cardiac surgery. *Ther Apher Dial*, 2022, vol. 26, no. 3, pp. 583–593. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13736>.
 19. Galletti P. M., Brecher G. A. Heart-lung bypass: principles and techniques of extracorporeal circulation, New York: Grune & Stratton, 1962.
 20. Ghidini F., Benetti E., Zucchetta P. et al. Transcutaneous near-infrared spectroscopy (NIRS) for monitoring kidney and liver allograft perfusion. *Int J Clin Pract*, 2021, vol. 75, no. 5, pp. e14034. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14034>.
 21. Greenberg J. W., Hogue S., Raees M. A. et al. Exogenous nitric oxide delivery protects against cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury: Histologic and serologic evidence from an ovine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, vol. 166, no. 5, pp. e164–e173. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2023.03.030>.
 22. Jacob K. A., Leaf D. E. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a review of current strategies. *Anesthesiol Clin*, 2019, vol. 37, no. 4, pp. 729–749. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.08.007>.
 23. Jha V., Al-Ghamdi S. M. G., Li G. et al. Global economic burden associated with chronic kidney disease: a pragmatic review of medical costs for the inside CKD research programme. *Adv Ther*, 2023, vol. 40, no. 10, pp. 4405–4420. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02608-9>.
 24. Kamenshchikov N. O., Anfinogenova Y. J., Kozlov B. N. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, vol. 163, no. 4, pp. 1393–1403. e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>.
 25. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z. et al. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study. *J Intensive Care*, 2022, vol. 10, № 1, pp. 48. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00639-y>.
 26. Kraft F., Schmidt C., Van Aken H. et al. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2015.03.001>.
 27. Kwiatkowski D. M., Krawczeski C. D. Acute kidney injury and fluid overload in infants and children after cardiac surgery. *Pediatr Nephrol*, 2017, vol. 32, no. 9, pp. 1509–1517. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3643-2>.

28. Lee H. M., Choi J. W., Choi M. S. et al. Role of nitric oxide and protein s-nitrosylation in ischemia-reperfusion injury // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 57. <https://doi.org/10.3390/antiox11010057>.
29. Lundberg J. O., Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease // *Cell*. – 2022. – Vol. 185, № 16. – P. 2853–2878. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.010>.
30. Minneci P. C., Deans K. J., Zhi H. et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin // *J Clin Invest*. – 2005. – Vol. 115, № 12. – P. 3409–3417. <https://doi.org/10.1172/JCI25040>.
31. Schuermans A., Van den Eynde J., Mekahli D. et al. Long-term outcomes of acute kidney injury in children // *Curr Opin Pediatr*. – 2023. – Vol. 35, № 2. – P. 259–267. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001202>.
32. Sun Q., Yue J., Liang P. Killer hiding under normal oxygen saturation: a case report about methemoglobinemia // *Transl Pediatr*. – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 1058–1062. <https://doi.org/10.21037/tp-21-588>. PMID: 35800286; PMCID: PMC9253941.
33. Taylor C.T., Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 643–647. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.181628>.
34. 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. – P. 340. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00340>.
35. Villacorta L., Gao Z., Schopfer F. J. et al. Nitro-fatty acids in cardiovascular regulation and diseases: characteristics and molecular mechanisms // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 873–889. <https://doi.org/10.2741/4425>.
36. Vuong T. A., Rana M. S., Moore B. et al. Association between exogenous nitric oxide given during cardiopulmonary bypass and the incidence of postoperative kidney injury in children // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2022. – Vol. 6, № 8. – P. 2352–2357. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.10.007>.
37. Wang J., Cong X., Miao M. et al. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Ren Fail*. – 2021. – Vol. 43, № 1. – P. 281–290. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1873805>.
38. Yaqub S., Hashmi S., Kazmi M. K. et al. A Comparison of AKIN, KDIGO, and RIFLE Definitions to Diagnose Acute Kidney Injury and Predict the Outcomes after Cardiac Surgery in a South Asian Cohort // *Cardiorenal Med*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 29–38. <https://doi.org/10.1159/000523828>.
39. Yu Y., Li C., Zhu S. et al. Diagnosis, pathophysiology and preventive strategies for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a narrative review // *Eur J Med Res*. – 2023. – Vol. 28, № 1. – P. 45. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-00990-2>.
28. Lee H. M., Choi J. W., Choi M. S. et al. Role of nitric oxide and protein s-nitrosylation in ischemia-reperfusion injury. *Antioxidants (Basel)*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 57. <https://doi.org/10.3390/antiox11010057>.
29. Lundberg J. O., Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell*, 2022, vol. 185, no. 16, pp. 2853–2878. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.010>.
30. Minneci P. C., Deans K. J., Zhi H. et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. *J Clin Invest*, 2005, vol. 115, no. 12, pp. 3409–3417. <https://doi.org/10.1172/JCI25040>.
31. Schuermans A., Van den Eynde J., Mekahli D. et al. Long-term outcomes of acute kidney injury in children. *Curr Opin Pediatr*, 2023, vol. 35, no. 2, pp. 259–267. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001202>.
32. Sun Q., Yue J., Liang P. Killer hiding under normal oxygen saturation: a case report about methemoglobinemia. *Transl Pediatr*, 2022, vol. 11, no. 6, pp. 1058–1062. <https://doi.org/10.21037/tp-21-588>. PMID: 35800286; PMCID: PMC9253941.
33. Taylor C.T., Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, vol. 30, no. 4, pp. 643–647. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.181628>.
34. 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, pp. 340. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00340>.
35. Villacorta L., Gao Z., Schopfer F. J. et al. Nitro-fatty acids in cardiovascular regulation and diseases: characteristics and molecular mechanisms. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, vol. 21, no. 4, pp. 873–889. <https://doi.org/10.2741/4425>.
36. Vuong T. A., Rana M. S., Moore B. et al. Association between exogenous nitric oxide given during cardiopulmonary bypass and the incidence of postoperative kidney injury in children. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, vol. 6, no. 8, pp. 2352–2357. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.10.007>.
37. Wang J., Cong X., Miao M. et al. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail*, 2021, vol. 43, no. 1, pp. 281–290. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1873805>.
38. Yaqub S., Hashmi S., Kazmi M. K. et al. A Comparison of AKIN, KDIGO, and RIFLE Definitions to Diagnose Acute Kidney Injury and Predict the Outcomes after Cardiac Surgery in a South Asian Cohort. *Cardiorenal Med*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 29–38. <https://doi.org/10.1159/000523828>.
39. Yu Y., Li C., Zhu S. et al. Diagnosis, pathophysiology and preventive strategies for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a narrative review. *Eur J Med Res*, 2023, vol. 28, no. 1, pp. 45. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-00990-2>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л. С. Барбараша, д. 6

Зинчук Полина Вадимовна

младший научный сотрудник лаборатории органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов.
E-mail: zpv2706@mail.ru, ORCID: 0009-0006-7717-9856

Ивкин Артем Александрович

зав. лабораторией органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов.
E-mail: aai-tema@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3899-1642, SPIN: 7708-9960

Григорьев Евгений Валерьевич

д-р мед. наук, профессор РАН, зам. директора по научной и лечебной работе.
E-mail: grigoriev@hotmai.com, ORCID: 0000-0001-8370-3083, SPIN: 2316-2287

Балахнин Дмитрий Геннадьевич

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ.
E-mail: balakhnindm@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9479-4694

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, 6, Boulevard named after Academician L. S. Barbarash, Kemerovo, 650002, Russia

Zinchuk Polina V.

Junior Research Fellow of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects of the Department of Heart and Vascular Surgery.
E-mail: zpv2706@mail.ru, ORSID: 0009-0006-7717-9856

Ivkin Artem A.

Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects of the Department of Heart and Vascular Surgery.
E-mail: ivkiaa@kemocardio.ru, ORCID: 0000-0002-3899-1642, SPIN: 7708-9960

Grigoriev Evgeniy V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work.
E-mail: grigoriev@hotmai.com, ORCID: 0000-0001-8370-3083, SPIN: 2316-2287

Balakhnin Dmitry G.

Anesthesiologist and Intensivist of Anesthesiology and Intensive Care Department, Kuzbass Cardiology Center.
E-mail: balakhnindm@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9479-4694