



Подача оксида азота в оксигенаторы искусственного и вспомогательного кровообращения. Современное состояние и перспективы развития технологии (обзор литературы)

Е. К. БАРЫГИН¹, А. О. МАРИЧЕВ¹, А. М. РАДОВСКИЙ¹, В. В. ОСОВСКИХ¹, К. Ю. АФАНАСЬЕВА¹, Д. А. КОЗЫРЕВ¹,
И. Г. ЧОМАХАШВИЛИ¹, Г. Н. АБЛЕСИМОВ¹, В. В. ПИЧУГИН², С. Е. ДОМНИН², А. Е. БАУТИН^{1*}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б. А. Королева, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Поступила в редакцию 13.08.2024 г.; дата рецензирования 24.10.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Использование технологий искусственного кровообращения (ИК) часто сопровождается ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда. Контакт крови пациента с искусственной поверхностью экстракорпорального контура приводит к активации тромбоцитов и нередко к развитию системной воспалительной реакции. Оксид азота (NO) – сигнальная молекула, выделяемая эндотелием сосудов – в естественных условиях предотвращает избыточную активацию и агрегацию тромбоцитов, таким образом, вероятно, обеспечивая органопротективную функцию. Уже существует достаточно весомый пласт данных об использовании NO в качестве агента, добавляемого в дыхательную смесь пациента, и его положительных эффектах. Однако эффекты NO при добавлении его в газовый контур оксигенаторов искусственного и вспомогательного кровообращения на данный момент описаны ограниченным количеством публикаций. Данный обзор несет своей целью, используя доступные библиографические инструменты, обобщить имеющуюся на данный момент информацию об эффектах NO при подаче в оксигенаторы экстракорпоральных контуров.

Ключевые слова: оксид азота, NO, оксигенатор, искусственное кровообращение, ЭКМО, кардиохирургия

Для цитирования: Барыгин Е. К., Маричев А. О., Радовский А. М., Осовских В. В., Афанасьева К. Ю., Козырев Д. А., Чомахашвили И. Г., Аблесимов Г. Н., Пичугин В. В., Домнин С. Е., Баутин А. Е. Подача оксида азота в оксигенаторы искусственного и вспомогательного кровообращения. Современное состояние и перспективы развития технологии (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 151–162. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-151-162>.

Nitric oxide delivery into oxygenators of artificial and assisted blood circulation. Current state and prospects of technology development (literature review)

EGOR K. BARYGIN¹, ALEKSANDR O. MARICHEV¹, ALEKSEY M. RADOVSKIY¹, VICTOR V. OSOVSKIKH¹, KARINA Yu. AFANASYEVA¹,
DMITRII A. KOZYREV¹, IRAKLII G. CHOMAHASHVILI¹, GEORGII N. ABLESIMOV¹, VLADIMIR V. PICHUGIN², STEPAN E. DOMNIN²,
ANDREY E. BAUTIN^{1*}

¹ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

² Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B. A. Korolev, Nizhny Novgorod, Russia

Received 13.08.2024; review date 24.10.2024

ABSTRACT

The use of cardiopulmonary bypass (CPB) technologies is often associated with ischemic and re-perfusion injury to the myocardium. The contact of patient's blood with the surface of the extracorporeal circuit leads to platelets activation and often triggers a systemic inflammatory reaction. Nitric oxide (NO) is a signal molecule produced by the endothelium of blood vessels. Under normal circumstances, it prevents excessive activation and aggregation of platelets, thus providing an organ-protective effect. Currently, there is a considerable amount of data available about positive effects of use of inhaled NO. Nitric oxide delivery into oxygenators of artificial and assisted blood circulation. However, there is a limited amount of publications on effects of NO delivery into gas circuit of oxygenators of artificial and assisted blood circulation. The objective of this article was to summarize currently available information about effects of NO delivery into extracorporeal circuits oxygenators through extensive literature review.

Keywords: nitric oxide, NO, oxygenator, artificial blood circulation, ECMO, cardiac surgery

For citation: Barygin E. K., Marichev A. O., Radovskiy A. M., Osovskikh V. V., Afanasyeva K. Yu., Kozыrev D. A., Chomahashvili I. G., Ablesimov G. N., Pichugin V. V., Domnin S. E., Bautin A. E. Nitric oxide delivery into oxygenators of artificial and assisted blood circulation. Current state and prospects of technology development (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 151–162. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-151-162>.

* Для корреспонденции:
Андрей Евгеньевич Баутин
E-mail: abautin@mail.ru

* Correspondence:
Andrey E. Bautin
E-mail: abautin@mail.ru

Введение

Оксид азота (NO) – бесцветный газ, плохо растворимый в воде – долгое время считался ядовитым для человека. Только в конце XX века стало известно, что оксид азота присутствует во всех живых организмах и, более того, управляет многими физиологическими процессами. В 1998 г. за открытие сигнальной функции оксида азота в организме Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro, а также Ferid Murad были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [16].

Сегодня свойства оксида азота исследуется во многих отраслях биологии и медицины. Несомненно, приоритетным остается направление клинического использования ингаляционного NO как мощного и единственного абсолютно селективного вазодилатора малого круга кровообращения. Однако в последние десятилетия все больший интерес предъявляют к системным эффектам этого газа. Доказаны его влияние в регулировании процесса апоптоза [30], снижении агрегационной способности тромбоцитов [27], миграции моноцитов [12] и образовании свободных радикалов (рис. 1) [31]. В настоящее время ингаляционный оксид азота применяется для снижения воспалительных реакций, в лечении прекапиллярных форм легочной гипертензии, острого респираторного дистресс-синдрома и онкологических заболеваний [21, 29, 33].

Хирургические операции на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) часто сопровождаются ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда. Контакт крови пациента с искусственной поверхностью контура ИК приводит к повышенной активации тромбоцитов и их чрезмерному потреблению, вследствие чего развивается системная воспалительная реакция [14]. Значительная часть контура ИК представлена мембраной оксигенатора, которая является границей между газовой средой и кровью, внося значительный вклад в развитие негативных эффектов, связанных с ИК. Технологические достижения позволили неодно-

кратно модифицировать материалы и покрытие экстракорпоральных контуров, однако ни один материал, используемый в данный момент, не может сравниться с эндотелием сосудистого русла [32]. NO в естественных условиях выделяется эндотелием сосудов, воздействуя на рецепторы тромбоцитов, и предотвращая их активацию и агрегацию [24]. Искусственные экстракорпоральные контуры таким эффектом не обладают.

В экспериментах *ex vivo* добавление различных доноров NO в экстракорпоральный контур (рис. 2) приводило к уменьшению потребления тромбоцитов и сохранению их функции [8, 13, 18]. Эксперименты на моделях с добавлением NO в газовую смесь оксигенаторов продемонстрировали положительные результаты [7, 22, 25]. Однако данные клинических исследований часто демонстрируют достаточно противоречивые результаты. Представленный обзор несет своей целью обобщить имеющуюся на данный момент информацию об эффектах NO при подаче в оксигенаторы экстракорпоральных контуров.

Материалы и методы

Подбор источников литературы для данного обзора проводился с использованием электронных ресурсов российской научной библиотеки eLibrary.ru, библиографических баз PubMed, GoogleScholar и Scopus. Ограничения по сроку публикации не вводили. Поиск проводили среди статей, написанных на русском и английском языках.

Поиск проводили с использованием следующих ключевых слов: cardiopulmonary bypass, nitric oxide, cardiac surgery, oxygenator, ЕСМО. Для последующего анализа учитывали работы, касающиеся подачи NO в контуры аппаратов искусственного кровообращения (АИК) и систем экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), исключали исследования, в которых NO подавали только в дыхательные пути.

Первоначальный поиск обнаружил 38 публикаций, после предварительного анализа для последу-



Рис. 1. Механизмы протективного эффекта оксида азота
Fig. 1. Mechanisms of the protective effect of nitric oxide

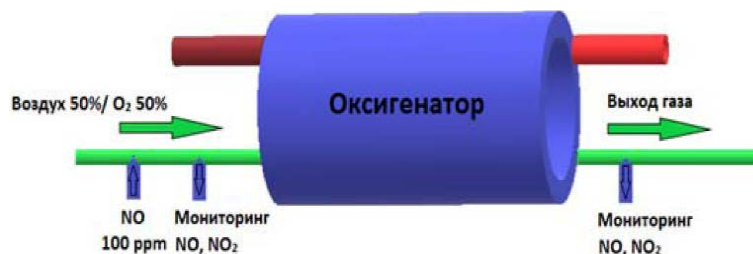


Рис. 2. Схема подачи оксида азота в контур аппарата искусственного кровообращения
Fig. 2. Scheme of nitric oxide delivery to the circuit of the artificial blood circulation apparatus

ющего изучения оставили 19 работ. Из них 4 были выполнены на моделях *ex vivo*, 4 – в экспериментах с привлечением лабораторных животных, 11 исследований были проведены в клинических условиях во время операций и интенсивной терапии у пациентов. Основные данные об исследованиях представлены в таблице.

Данные экспериментальных исследований. В 1996 г. группа шведских ученых под руководством К. Mellgren, желая снизить риск кровотечений у новорожденных пациентов при использовании систем ЭКМО, провела эксперимент *ex vivo*. Два идентичных замкнутых контура ЭКМО, заполненных свежей гепаринизированной человеческой кровью, были установлены на рециркуляцию со скоростью потока 0,6 л/мин в течение 24 часов. К одному из контуров к подаваемой газовой смеси непосредственно у входа в оксигенатор был добавлен NO. Второй контур использовался в качестве контрольного. Было проведено 8 таких экспериментов. В исследовании использовали концентрации NO 15, 40 и 75 частей на миллион (part per million, ppm). В этих экспериментах авторы оценивали общее количество тромбоцитов и различные маркеры их потребления. В результате не было получено значимого различия при использовании разных доз NO, однако снижение общего количества тромбоцитов в контурах с NO в течение первых 30 мин происходило значительно медленнее, чем в группе контроля (193 ± 7 и $151 \pm 8 \cdot 10^9/\text{л}$; 193 ± 7 и $138 \pm 11 \cdot 10^9/\text{л}$, $p = 0,0045$) и оставалось на более высоком уровне в течении всего эксперимента [22].

S. C. Body et al. в 1999 г. опубликовали данные исследования воздействия оксида азота непосредственно на полипропиленовую мембрану оксигенаторов контуров экстракорпорального кровообращения. В исследовании использовали 15 контуров, заполненных бычьей кровью. В магистраль подачи газовой смеси 9 контуров вводили NO и NO₂, как побочный продукт окисления NO, в дозах 224 ± 10 ppm и $6,7 \pm 1,7$ ppm соответственно. 6 контуров были отнесены к группе контроля. Каждый эксперимент длился 6 часов, в течение которых оценивали газовый состав крови, давление в различных отделах контура, клеточный состав крови и уровень метгемоглобина. После завершения эксперимента проводилась электронная микроскопия экстра-

корпорального контура. Значительных различий между двумя группами оксигенаторов обнаружено не было. Уровень метгемоглобина был ожидаемо выше в группе с использованием NO. Авторы пришли к выводу о безопасности использования NO с оксигенаторами, мембраны которых изготовлены из полипропилена [9].

В 2000 г. группа исследователей во главе с E. D. Rauch, в попытке оценить влияние NO на функцию и количество тромбоцитов, провела *ex vivo* эксперимент с 8 контурами ЭКМО. 4 контура были отнесены к группе исследования и 4 – к группе контроля. Контуров были заполнены бычьей кровью, доза NO составляла 20 ppm, а эксперимент продолжался в течение 24 часов. Исследователи оценивали количество тромбоцитов, уровень метгемоглобина, свободного гемоглобина в плазме крови, проводили тромбоэластографию. По окончании эксперимента все контуры были изучены с помощью электронной микроскопии. В данном исследовании в группе NO также отмечалась тенденция к более высокому содержанию тромбоцитов, однако статистической значимости подтверждено не было. По результатам электронной микроскопии в группе контроля отмечалось большее отложение фибрина и тромбов на мембране оксигенатора. Несмотря на полученные данные, авторы пришли к выводу, что NO в дозе 20 ppm оказывает не столь значимое влияние на тромбоциты [25].

В 2024 г. А. М. Радовский и др. опубликовали результаты *ex vivo* комплексного исследования результатов воздействия высоких концентраций NO на полипропиленовые полые волокна мембраны оксигенатора АИК. С помощью масс-спектрометрии и инфракрасной спектроскопии производили оценку стабильности мембран оксигенаторов из полых волокон полипропилена после шестичасового воздействия воздушно-кислородной смесью. Замкнутый контур ИК был заполнен раствором NaCl 0,9%. В газовую магистраль контура АИК эксперимента подавали NO в концентрации 500 ppm, в контрольный контур АИК NO не подавали. В проведенном исследовании было обнаружено, что оксигенатор из полипропилена сохранил свои газотранспортные характеристики после шестичасового воздействия NO в концентрации 500 ppm. По данным ИК-Фурье спектроскопии, было продемонстрировано

Основные сведения об исследованиях безопасности и эффективности подачи оксида азота в оксигенаторы систем экстракорпорального кровообращения
Basic information on studies on the safety and effectiveness of the delivery of nitric oxide to oxugenators of extracorporeal circulation systems

№	Автор, год	Дизайн исследования	NO, ppm	Результаты
Экспериментальные исследования <i>ex vivo</i>				
1	Meilgren K. et al. (1996) [22]	8 замкнутых контуров ЭКМО с кровью человека, 24 часа рециркуляции. Оценивали количество и функцию тромбоцитов	15, 40, 75	Значимое снижение числа тромбоцитов в группе контроля при сравнении с группой NO
2	Body S. C. et al. (1999) [9]	15 замкнутых контуров АИК, 6 часов рециркуляции бычьей крови. 9 контуров – подача NO, 6 контуров – контрольная группа. Оценивали газовый и клеточный состав крови, уровень метгемоглобина	224	Значимые различия только в уровне метгемоглобина
3	Rauch E. D. et al. (2000) [25]	8 контуров ЭКМО, 24 часа рециркуляции, 4 контура – подача NO, 4 – контрольная группа. Оценивали количество тромбоцитов, метгемоглобин, свободный гемоглобин, тромбозластографию, микроскопию контура	20	Незначимые различия в уровне тромбоцитов. В группе контроля больше тромбов и фибрина при микроскопии.
4	Радовский А. М. и др. (2023) [6]	2 замкнутых контура АИК, 6 часов рециркуляции раствором NaCl 0,9%. 1 контур – подача NO, 1 контур – контроль. Изучали газообменные свойства и изменение химического состава полимера мембран	500	Различий между оксигенаторами не обнаружено
Экспериментальные исследования с привлечением животных				
5	Rossidis A. C. et al. (2020) [26]	8 овец подключены к ЭКМО. 4 – группа подачи NO, 4 – группа контроля. 72 часа перфузии. Оценивали уровень b-тромбоглобулина, газовый и клеточный состав, параметры гемодинамики	200	В группе подачи NO значимо выше содержание тромбоцитов и концентрация b-тромбоглобулина
6	Радовский А. М. и др. (2023) [7]	10 свиней, АИК продолжительностью 4 часа. 5 животных – группа подачи NO в оксигенатор, 5 – группа контроля. Биохимические маркеры повреждения печени и почек, морфологическое исследование	100	Значимое преобладание признаков повреждения печени и почек у животных контрольной группы
7	Каменщиков Н. О. и др. (2024) [2]	24 овцы, операции на сердце. 4 группы: ИК, ИК+циркуляторный арест, ИК+NO, ИК+ циркуляторный арест+NO. Маркеры эндотелиальной дисфункции, утечи гликокаликса. АТФ, лактат, деформация эритроцитов	80	Содержание АТФ в сердце и легких в группе NO выше
8	Маричев А. О. и др. (2024) [4]	10 свиней, операции на сердце в условиях ИК. 5 животных – группа подачи NO в оксигенатор. 5 – группа контроля. Оценивали число и объем газовых микроэмболов в артериальной магистральной, концентрацию маркера повреждения головного мозга NSE	100	Значимо меньшее число и объем газовых микроэмболов в группе подачи NO. Значимо меньшее содержание NSE в группе NO через 12 часов после ИК
Клинические исследования				
9	Lowson S. M. et al. (1999) [20]	47 пациентов, кардиохирургические операции с ИК не более 180 мин. Группа подачи NO – 22 пациента, группа контроля – 25. Исследовали количество и функцию тромбоцитов	100	Значимые различия не обнаружены
10	Checchia P. A. et al. (2013) [10]	16 детей, группа подачи NO в АИК – 8, группа контроля – 8. Оценивали кардиопротективные и противовоспалительные свойства NO, показатели клинического течения	20	В группе подачи NO обнаружены значимо меньшая длительность ИВЛ и продолжительность госпитализации
11	James C. et al. (2016) [17]	198 детей, группа подачи NO в АИК – 101, группа контроля – 97. Оценивали частоту развития синдрома малого сердечного выброса, необходимость в использовании ЭКМО	20	Значимо меньшая частота развития синдрома малого сердечного выброса при подаче NO в АИК
12	Chilietti R. et al. (2018) [11]	30 детей, группа подачи NO в ЭКМО – 30, ретроспективная группа контроля – 101. Оценивали безопасность подачи NO в контур ЭКМО. Определляли газовый и биохимический состав, параметры гемодинамики	20	Не обнаружено негативных эффектов подачи NO в контур ЭКМО

отсутствие влияния NO на структуру мембраны из полипропилена [7].

А. С. Rossidis et al. в 2020 г. обнаружили значимые влияния NO на состояние тромбоцитов. В качестве модели для исследования использовали новорожденных ягнят. Авторы провели 72-часовую перфузию с потоком 100 мл/мин, добавив в газовую смесь NO в дозе 200 ppm. В течении всего эксперимента количество тромбоцитов и уровень b-тромбоглобулина в плазме были выше в группе NO, однако статистической значимости различия достигли только к 24-му часу эксперимента [26].

Группа под руководством А. Е. Баутина в 2023 г. опубликовала результаты рандомизированного экспериментального исследования влияния подачи NO в оксигенаторы АИК на морфологическое и функциональное состояние печени и почек у свиней. 10 свиньям выполняли операции на сердце с четырехчасовым периодом ИК и 12-часовым периодом послеоперационного наблюдения. Длительный период ИК был выбран авторами для индукции постперфузионной полиорганной недостаточности. У 5 животных группы исследования во время периода ИК в оксигенатор подавали NO в концентрации 100 ppm, у 5 свиней контрольной группы NO не использовали. Состояние печени оценивали на основе анализа биохимических данных о содержании аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). О состоянии почек судили по концентрации креатинина, расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и содержанию маркера повреждения почек NGAL. Биохимические пробы выполняли исходно, после отключения ИК, через 6 и 12 часов после ИК. Результаты исследования показали меньшую выраженность повреждения печени и почек при использовании во время ИК NO. Так, у животных контрольной группы обнаружено значимое увеличение концентрации АЛТ к 12 часам после операции – с 43 (34; 44) Ед/л до 82 (53; 99) Ед/л, $p < 0,05$. Концентрация АСТ к 12 часам после ИК выросла с 25 (17; 26) Ед/л до 269 (164; 376) Ед/л, $p < 0,05$. В группе животных, получавших NO, значимого увеличения концентрации АСТ и АЛТ к 12 часу после окончания ИК обнаружено не было. У животных контрольной группы отмечено статистически значимое нарастание содержания креатинина с 131 (129; 133) мкмоль/л до 273 (241; 306) мкмоль/л к 12 часу после завершения ИК, $p < 0,05$. При подаче в оксигенатор NO значимого нарастания уровня креатинина не наблюдалось. В точке исследования 12 часов после ИК содержание креатинина у животных контрольной группы было значимо выше, чем у животных, получавших NO: 273 (241; 306) мкмоль/л против 183 (168; 196) мкмоль/л, $p = 0,008$. СКФ была значимо ниже у животных контрольной группы, чем в группе NO через 6 часов после ИК (67,9 (62,3; 69,2) мл/мин против 78,9 (77,8; 82,3) мл/мин, $p = 0,016$) и через 12 часов после ИК (50,3 (48,7; 54,9) мл/мин против 67,7 (65,5; 68,0) мл/мин, $p = 0,032$). Различий в со-

держании NGAL между группами на этапах исследования обнаружено не было [6].

В 2024 г. были опубликованы результаты еще одного исследования, выполненного под руководством Н. О. Каменщикова. Авторы продемонстрировали органопротективное воздействие NO в эксперименте на овцах. 24 овцы были рандомизированы в 4 группы: ИК, ИК и циркуляторный арест (ИК+ЦА), ИК с использованием NO (ИК+NO), ИК и циркуляторный арест при использовании NO (ИК+ЦА+NO). Длительность ИК составила 90 мин, продолжительность циркуляторного ареста в соответствующих группах составила 15 мин при гипотермии 30 °С. В 2 группах NO был добавлен во вдыхаемую смесь в дозе 80 ppm с момента интубации животных и был переподключен к газовому контуру оксигенатора ИК при начале процедуры перфузии. В ходе эксперимента оценивали влияние NO на уровень маркеров эндотелиальной дисфункции, деградации гликокаликса, степень деформации эритроцитов, уровень АТФ и лактата в тканях сердца и легких. По результатам работы содержание АТФ в тканях исследованных органов в группах использования NO было значимо выше, что привело авторов к выводу о положительном влиянии NO на дисметаболические нарушения в тканях при использовании ИК [2].

В 2024 г. А. О. Маричев и др. опубликовали результаты исследования влияния NO, подаваемого в оксигенатор АИК на образование газовых микроэмболов. В проспективное контролируемое рандомизированное исследование включили 10 свиней, которым выполняли кардиохирургические вмешательства в условиях ИК. У 5 животных в оксигенатор подавали NO в дозе 100 ppm, в 5 контрольных наблюдениях NO не использовали. Число и объем микроэмболов контролировали методом ультразвуковой доплерометрии с использованием аппарата GAMPT ВСС 200. Дополнительно оценивали содержание маркера повреждения головного мозга нейронспецифической энолазы (NSE). Пробы крови забирали исходно, далее – через 10 мин, 6 и 12 часов после завершения ИК. Было обнаружено статистически значимое меньшее число микроэмболов в артериальной магистрали после оксигенатора у животных основной группы: 1197 (568; 2436) против 55478 (15217; 331480) микроэмболов в контроле ($p = 0,016$). Также авторы обнаружили меньший объем микроэмболов в артериальной магистрали у животных группы NO: 0,026 (0,015; 0,083) мкл против 0,61 (0,17; 8,64) мкл в контрольной группе, $p = 0,047$. Была показана тенденция к меньшим значениям концентрации NSE в группе NO при сравнении с группой контроля. На этапе 6 часов после завершения ИК это различие получило статистическое подтверждение: 7,7 (7,5; 8,7) нг/мл против 11,2 (9,2; 18,3) нг/мл в контрольной группе, $p = 0,047$ [4].

Клинические исследования. Вдохновленная результатами экспериментальных исследований

группа ученых из Вирджинии во главе S. M. Lowson в 1999 г. приступила к исследованию влияния NO *in vivo*. Было отобрано 47 пациентов кардиохирургического профиля, которых разделили на группу с использованием NO и группу контроля. Длительность периода ИК составила не более 180 мин, доза NO – 100 ppm. Оценивали дренажную кровопотерю в течении 18 часов, количество тромбоцитов, уровень b-тромбоглобулина и аденозин дифосфата. Исследователи не смогли доказать значимое влияние NO на снижение объема послеоперационной кровопотери. Однако была обнаружена тенденция к более высокому содержанию тромбоцитов в группе оксида азота во время операции и в послеоперационном периоде, не получившая статистического подтверждения [20].

Появление данных о кардиопротективном эффекте ингаляционного NO, снижающего постреперфузионные повреждения миокарда, побудило P. A. Checchia et al. в 2013 г. оценить подобный эффект у детей при коррекции тетрады Фалло. Для исследования рандомизировали 16 пациентов, доза NO составила 20 ppm. Оценку повреждения миокарда проводили на основе определения уровня тропонина I, натрийуретического пептида, лактата. Кроме того, изучали содержание маркеров воспалительного процесса: фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8). Уровни тропонина I и натрийуретического пептида в группе NO были значимо ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,05$), в отличие от маркеров воспаления, концентрация которых значимо не различалась между группами. В этом исследовании были обнаружены клинические признаки эффективности применения NO. Длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) была ниже в группе NO ($6,3 \pm 6,5$ часов против $8,4 \pm 7,6$ часов в контрольной группе $p < 0,05$), продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии в группе NO также была значимо меньше ($53,8 \pm 19,7$ часов против $79,4 \pm 37,7$ часов, $p < 0,05$). Уровень гемоглобина был ниже у пациентов контрольной группы ($9,8 \pm 0,9$ против $11,8 \pm 1,7$ г/дл в группе NO, $p < 0,05$) [10].

На основании данных, полученных P. Checchia et al., ученые из команды C. James в 2016 г. провели более масштабное исследование. В течение 12 месяцев включили 198 пациентов детского возраста, которые были рандомизированы в группу с использованием NO и группу контроля. Между группами не было значимых различий по возрасту, весу, полу, длительности периода ИК и времени ишемии миокарда. В данном исследовании изучали влияние NO в дозе 20 ppm, подаваемого в контур ИК. С учетом выраженной вариабельности возраста участников, пациенты были стратифицированы на три группы (менее 6 недель; от 6 недель до 2 лет; более 2 лет). В качестве первичного исхода было определено развитие синдрома малого сердечного выброса (СМСВ). К критериям СМСВ отнесли возникновение в течение

48 часов после операции любого из перечисленных признаков: уровень лактата > 4 ммоль/л и сатурация центральной венозной крови $< 60\%$; вазоактивный инотропный индекс (ВИИ) ≥ 10 ; использование ЭКМО. СМСВ реже развивался у пациентов, получавших NO в сравнении с группой контроля (15% и 31% соответственно, $p = 0,007$). Более того, различия сохранялись и в каждой возрастной группе, но были наиболее заметны у пациентов младше 6 недель (20% и 52% соответственно, $p = 0,012$); от шести недель до двух лет (6% и 24% соответственно, $p = 0,024$), старше двух лет (17% и 48% соответственно, $p = 0,018$). К вторичным исходам отнесли потребность в использовании ингаляционного NO, перитонеального диализа, отложенное сведение грудины, объем кровопотери, потребность в гемокомпонентах, длительность ИВЛ и длительность госпитализации. При оценке вторичных исходов выявили только сниженную потребность в ингаляционном NO у пациентов группы NO (3% и 12% соответственно, $p = 0,015$), а у пациентов возрастом от 6 месяцев до 2 лет из основной группы – меньшую продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии [17].

В 2016 г. R. Chiletto et al. провели небольшое пилотное исследование по использованию NO у пациентов детского возраста на ЭКМО. В исследование были включены все пациенты с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которым в период с апреля 2016 г. по декабрь 2016 г. были имплантированы системы ЭКМО. К подаваемой в оксигенатор газовой смеси был добавлен NO в дозе 20 ppm. Далее данные, полученные о 30 пациентах, включенных в группу NO, сравнили с ретроспективными данными, собранными за предыдущие три года, когда NO в контур ЭКМО не вводили. Авторы не получили значимых различий, доказывающих преимущество использования NO при ЭКМО, однако не было зарегистрировано и отрицательных эффектов, связанных с подачей NO, что привело авторов к выводу о безопасности данной методики [11].

В 2020 г. C. Elzein et al. опубликовали результаты одноцентрового слепого контролируемого рандомизированного исследования назначения NO в оксигенаторы АИК при выполнении процедуры Норвуда у новорожденных. В исследование включили 24 младенца: 12 пациентов составили основную группу, в оксигенатор подавали NO в дозе 40 ppm; 12 новорожденных вошли в группу плацебо. Оценивали маркеры повреждения миокарда и внутренних органов, характеристики клинического течения. Между группами не было различий в исходных характеристиках младенцев, времени пережатия аорты и продолжительности периода ИК. Уровень тропонина I после завершения ИК был значимо ниже в основной группе ($0,36 \pm 0,32$ нг/мл против $0,97 \pm 0,48$ нг/мл, $p = 0,009$). Не было выявлено значимых различий в содержании тропонина I в других точках исследования, а также в содержании маркеров повреждения внутренних органов на всех этапах исследования. Не отличались данные об инотропном индексе, по-

слеоперационной функции левого желудочка, продолжительности ИВЛ, пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре, летальности [15].

R. Niebler et al. в своем рандомизированном контролируемом исследовании также подтвердили безопасность добавления NO в оксигенатор контура АИК. 40 пациентов детского возраста были рандомизированы в группы NO ($n = 18$) и контроля ($n = 22$). В группе NO интраоперационно в ходе ИК в оксигенатор подавали NO в дозе 20 ppm, в группе контроля перфузию проводили по стандартной методике. При анализе результатов исследования не было обнаружено значимого различия между группами в продолжительности ИВЛ, количестве трансфузий эритроцитов, длительности госпитализации и 30-дневной летальности. Между группами не было обнаружено различия в количестве пациентов, потребовавших перевода на ЭКМО и в необходимости в инотропной и вазопрессорной поддержке. Авторы обратили внимание на то, что суммарная стоимость госпитализации и количество трансфузий тромбоцитсодержащих компонентов крови была меньше в исследуемой группе, однако различие не было статистически значимым. Тем не менее, при оценке результатов не было обнаружено негативных влияний, связанных с использованием NO [23].

Результаты интересного одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования были опубликованы в 2019 г. Н. О. Каменщиковым и др. 60 пациентов перед выполнением аортокоронарного шунтирования в условиях ИК были разделены на две группы. Пациентам группы исследования в контур оксигенатора подавали оксид азота в дозе 40 ppm. Перфузию у пациентов контрольной группы проводили по стандартной методике без использования NO. В качестве первичного исхода оценивали уровень тропонина (TnI) через 6, 24 и 48 часов после окончания операции. К вторичным исходам отнесли изменение уровня КФК-МВ и оценку вазоактивного и инотропного индексов в раннем послеоперационном периоде. Уровень TnI оказался значительно ниже в группе NO через 6 часов после операции ($1,79 \pm 0,39$ нг/мл против $2,41 \pm 0,55$ нг/мл, $p = 0,001$). Значения КФК-МВ, напротив, в первые часы не имели выраженных различий между группами, достигая значимого различия лишь к 24 часу ($47,69 \pm 8,08$ U/L и $62,25 \pm 9,78$ U/L соответственно, $p = 0,001$). Касаясь вазоактивно-инотропного индекса — он также был значительно ниже в группе NO ($7,1 \pm 4,4$ и $13,9 \pm 4,8$ соответственно, $p = 0,001$) [3].

Несколько позже группа Н. О. Каменщикова провела еще одно рандомизированное контролируемое исследование, целью которого была оценка влияния NO, подаваемого в контур аппарата ИК, на риск развития острого повреждения почек (ОПП). Рандомизировано разделив 96 пациентов на две равные группы, авторы избрали для исследуемой группы ранее опробованную методику подачи NO в дозе 40 ppm в контур аппарата ИК. К первичным исходам в данном случае отнесли развитие у пациентов

ОПП. Также оценивали общий объем мочи во время ИК, уровень uNGAL через 4 часа после окончания операции, свободного гемоглобина в плазме крови, концентрацию метаболитов NO в крови и уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, и ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1РА, ИЛ-4). Авторы сделали вывод о том, что использование NO во время периода ИК снижало риск развития ОПП. Действительно, в группе NO пациентов с развившимся ОПП было значительно меньше (10 (20,8%) и 20 (41,6%) соответственно, $p = 0,023$), объем диуреза за время перфузии был больше ($2,6$ [2,1; 5,1] и $1,7$ [0,8; 2,5] мл·кг⁻¹·ч⁻¹ соответственно, $p = 0,0002$), а уровень uNGAL ниже ($1,12$ [0,75; 5,8] и $4,62$ [2,02; 34,55] нг/мл соответственно, $p = 0,005$) [1].

Клиническое исследование, выполненное С. Lei et al. в 2018 г. в КНР, подтверждает снижение риска почечной недостаточности при использовании NO у пациентов после реконструктивных операций на клапанном аппарате сердца. Авторы рандомизировали 244 взрослых пациента с пороками нескольких клапанов, преимущественно ревматического генеза. В данном исследовании использовалась дозировка NO 80 ppm, этот газ подавался в оксигенатор экстракорпорального контура во время операции, а после окончания периода ИК добавлялся во вдыхаемую смесь в той же дозировке. Продолжительность ингаляции составляла до 24 часов при условии продленной ИВЛ и прекращалась ранее в случае экстубации пациента. У пациентов в группе NO значительно реже развивалось ОПП (50% и 64% соответственно, $p = 0,014$) и другие нежелательные явления со стороны почек. Авторы не регистрировали никаких негативных клинических эффектов, связанных с использованием NO, но нельзя не отметить, что уровень метгемоглобина в группе NO после перфузии и при поступлении в отделение интенсивной терапии, а также через 12 часов и 24 часа был существенно выше, достигая в отдельных случаях 9,3% [19].

В 2022 г. в JAMA были опубликованы результаты масштабного двойного слепого рандомизированного исследования, участие в котором принимали 6 кардиохирургических центров из Австралии, Новой Зеландии и Нидерландов. L. J. Schlapbach et al. включили в исследование 1364 пациентов в возрасте до 2 лет, которым планировалось выполнение открытой операции на сердце в условиях ИК. После рандомизации пациентам группы исследования в контур АИК подавали NO в дозе 20 ppm. На 28-й день производили подсчет суммарного числа дней без ИВЛ. Авторы также оценивали частоту развития СМСВ, потребность в ЭКМО в первые 48 часов после операции, 28-дневную летальность, уровень тропонина, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и длительность госпитализации. В ходе исследования между группой NO и группой контроля не было обнаружено каких-либо статистически значимых различий ни по одному из оцениваемых показателей [28].

В 2024 г. коллектив, возглавляемый В. В. Пичугиным, опубликовал данные исследования органопротективных свойств NO при кардиохирургических вмешательствах на клапанах сердца. В исследование были включены 123 пациента, случайным образом разделенные на 4 группы: контрольную ($n = 30$); группу ингаляции NO (20 ppm) на протяжении 3 суток до операции, интраоперационно до и после периода ИК ($n = 30$); группу интраоперационной комбинации ингаляции NO (40 ppm) и перфузии легочной артерии ($n = 30$); группу подачи NO (40 ppm) в оксигенатор АИК ($n = 33$). Оценивали изменения функциональных показателей легких на этапах операции, выполняли морфологическое исследование легких, оценивали содержание маркера повреждения миокарда тропонина I (cTnI) и показатели клинического течения. Статистически значимые различия в функциональном состоянии легких при различных вариантах подачи NO выявлены не были. cTnI был статистически значимо ниже в группах использования NO при сравнении с контрольной группой. При подаче NO в оксигенатор АИК cTnI был значимо ниже показателей контрольной группы в конце ИК, через 6 ч и 12 ч после завершения ИК. При подаче NO в АИК в сравнении с контрольной группой отмечены меньшие периоды ИВЛ ($4,7 \pm 0,5$ часа против $8 \pm 2,1$ часа в контрольной группе, $p < 0,05$) и пребывания в отделении интенсивной терапии ($27,1 \pm 1,5$ часов против $40 \pm 2,3$ часов в контрольной группе, $p < 0,05$) [5].

На основании накопленной информации F. Xu и W. Li публикуют в 2023 г. первый метаанализ по использованию подачи NO в контур ИК. В метаанализ вошли 5 рандомизированных исследований, в которых оценивалось влияние NO на исходы у кардиохирургических пациентов педиатрического профиля [24, 25, 27, 28, 32]. В метаанализ вошли данные о 1642 детях. Авторам, несмотря на некоторые ограничения исследования, удалось выявить связь между использованием NO в газовой смеси оксигенатора и сокращением длительности ИВЛ.

Другие результаты назначения NO в оксигенаторы ИК не получили подтверждения [34].

Заключение

В данном обзоре была проанализирована имеющаяся на данный момент информация о применении NO в оксигенаторах экстракорпоральных контуров АИК и систем ЭКМО. Большая часть исследователей обнаружила преимущества использования этой методики. Однако авторы единственного масштабного многоцентрового рандомизированного исследования не смогли доказать положительных эффектов от подачи NO в контур экстракорпорального кровообращения. Стоит отметить, что ни в одном из проанализированных клинических и экспериментальных исследований не получено данных о потенциальной опасности использования NO при подаче в экстракорпоральные контуры. К сожалению, в обнаруженных нами публикациях группы пациентов были крайне неоднородны, а методика использования NO не стандартизирована, что делает невозможным в настоящее время представление полноценного метаанализа. Пока без ответа остаются многие клинически значимые вопросы. Кому предпочтительно использование данной методики – детям или взрослым? Сравнима ли эффективность интраоперационного применения NO во время перфузии и у пациентов в палатах интенсивной терапии на ЭКМО? Какую дозировку следует выбирать во время искусственного кровообращения? Авторы представленных выше публикаций использовали 20, 40, 80 и даже 100 ppm. Очевидно, что в настоящее время существует значительный недостаток информации по применению NO в оксигенаторах экстракорпоральных контуров, необходимой для внедрения методики в повседневную клиническую практику. Чтобы восполнить этот пробел, на наш взгляд, необходимо проведение нескольких крупномасштабных многоцентровых рандомизированных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. 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.

Author contributions. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the publication: developing 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.

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

Funding source. The present study was conducted as part of the implementation of the topic of the State task «Development of a new device for delivering nitric oxide synthesized from atmospheric air to artificial and assisted blood circulation devices», № 123021000129-1.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Каменщиков Н. О., Анфиногенова Ю. Д., Козлов Б. Н. и др. Использование оксида азота во время искусственного кровообращения снижает частоту развития острого повреждения почек: рандомизированное исследование // Журнал торакальной и сердечно-сосудистой хирургии. – 2022. – Т. 163, № 4. – С. 1393–1403. e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>.
2. Каменщиков Н. О., Дьякова М. Л., Подоксенов Ю. К. и др. Потенциальные механизмы органопротекторного действия экзогенного оксида азота в экспериментальном исследовании // Биомедицина. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 719. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040719>.
3. Каменщиков Н. О., Мандел И. А., Подоксенов Ю. Л. и др. Кардиопротективный эффект оксида азота при добавлении в контур аппарата искусственного кровообращения при проведении кардиохирургических операций: рандомизированное исследование // Журнал торакальной и сердечно-сосудистой хирургии. – 2019. – Т. 157, № 6. – С. 2328–2336. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.117>.
4. Маричев А. О., Радовский А. М., Осовских В. В. и др. Влияние оксида азота, подаваемого в оксигенатор, на образование газовых микроэмболов в кровяном контуре аппарата искусственного кровообращения (экспериментальное исследование) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2024. – Т. 177, № 6. – С. 776–781. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2024-177-6-776-781>.
5. Пичугин В. В., Домнин С. Е., Баутин А. Е. и др. Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 364–374. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374>.
6. Радовский А. М., Баутин А. Е., Маричев А. О. Добавление оксида азота уменьшает повреждение печени и почек при длительном искусственном кровообращении // Патофизиология. – 2023. – Т. 30, № 4. – С. 484–504. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology30040037>.
7. Радовский А. М., Воротынцева И. В., Атласкин А. А. и др. Воздействие высокой концентрации оксида азота на оксигенаторы аппаратов искусственного кровообращения (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 50–62. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2351>.
8. Annich G. M., Meinhardt J. P., Mowery K. A. et al. Reduced platelet activation and thrombosis in extracorporeal circuits coated with nitric oxide release polymers // Critical care medicine. – 2000. – Vol. 28, № 4. – P. 915–920. <https://doi.org/10.1097/00003246-200004000-00001>.
9. Body S. C., FitzGerald D., Voorhees C. et al. Effect of nitric oxide upon gas transfer and structural integrity of a polypropylene membrane oxygenator // ASAIO journal. – 1999. – Vol. 45, № 6. – P. 550–554. <https://doi.org/10.1097/00002480-199911000-00008>.
10. Checchia P. A., Bronicki R. A., Muenzer J. T. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children – a randomized trial // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2013. – Vol. 146, № 3. – P. 530–536. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.100>.
11. Chilette R., Horton S., Bednarz A. et al. Safety of nitric oxide added to the ECMO circuit: A pilot study in children // Perfusion. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 74–76. <https://doi.org/10.1177/0267659117720495>.
12. Comini L., Bachetti T., Agnoletti L. et al. Induction of functional inducible nitric oxide synthase in monocytes of patients with congestive heart failure. Link with tumour necrosis factor- α // European heart journal. – 1999. – Vol. 20, № 20. – P. 1503–1513. <https://doi.org/10.1053/ehj.1999.1580>.
13. De Graaf J. C., Banga J. D., Moncada S. et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions // Circulation. – 1992. – Vol. 85, № 6. – P. 2284–2290. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.85.6.2284>.
14. Despotis G. J., Avidan M. S., Hogue Jr C. W. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation // The Annals of thoracic surgery. – 2001. – Vol. 72, № 5. – P. S1821–S1831. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03211-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03211-8).
15. Elzein C., Urbas C., Hughes B. et al. Efficacy of nitric oxide administration in attenuating ischemia/reperfusion injury during neonatal cardiopulmonary bypass // World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery. – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 417–423. <https://doi.org/10.1177/2150135120911034>.
16. Ignarro L. J. Nitric oxide: a unique endogenous signaling molecule in vascular biology // Bioscience reports. – 1999. – Vol. 19, № 2. – P. 51–71. <https://doi.org/10.1023/a:1020150124721>.
1. Kamenshchikov N. O., Anfinogenova Y. J., Kozlov B. N. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2022, vol. 163, no. 4, pp. 1393–1403.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>.
2. Kamenshchikov N. O., Diakova M. L., Podoksenov Y. K. et al. Potential Mechanisms for Organoprotective Effects of Exogenous Nitric Oxide in an Experimental Study. *Biomedicines*, 2024, vol. 12, no. 4, pp. 719. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040719>.
3. Kamenshchikov N. O., Mandel I. A., Podoksenov Y. K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2019, vol. 157, no. 6, pp. 2328–2336.e1. (In Russ.). <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.117>.
4. Marichev A.O., Radovsky A.M., Osovskikh V.V. et al. The effect of nitrogen oxide supplied to the oxygenator on the formation of gas microembolism in the blood circuit of the artificial circulation apparatus (experimental study). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2024, vol. 177, no. 6, pp. 776–781. (In Russ.). <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2024-177-6-776-781>.
5. Pichugin V. V., Domnin S. E., Bautin A. E. et al. The influence of various technologies for the use of gaseous nitric oxide on the functional and morphological state of the lungs, markers of myocardial damage and clinical outcomes in cardiosurgical interventions with cardiopulmonary bypass. *Pulmonologiya*, 2024, vol. 34, no. 3, pp. 364–374. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374>.
6. Radovskiy A. M., Bautin A. E. Marichev A. O. et al. NO Addition during Gas Oxygenation Reduces Liver and Kidney Injury during Prolonged Cardiopulmonary Bypass. *Pathophysiology*, 2023, vol. 30, no. 4, pp. 484–504. (In Russ.). <https://doi.org/10.3390/pathophysiology30040037>.
7. 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>.
8. Annich G. M., Meinhardt J. P., Mowery K. A. et al. Reduced platelet activation and thrombosis in extracorporeal circuits coated with nitric oxide release polymers. *Critical care medicine*, 2000, vol. 28, no. 4, pp. 915–920. <https://doi.org/10.1097/00003246-200004000-00001>.
9. Body S. C., FitzGerald D., Voorhees C. et al. Effect of nitric oxide upon gas transfer and structural integrity of a polypropylene membrane oxygenator. *ASAIO journal*, 1999, vol. 45, no. 6, pp. 550–554. <https://doi.org/10.1097/00002480-199911000-00008>.
10. Checchia P. A., Bronicki R. A., Muenzer J. T. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children – a randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2013, vol. 146, no. 3, pp. 530–536. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.100>.
11. Chilette R., Horton S., Bednarz A. et al. Safety of nitric oxide added to the ECMO circuit: A pilot study in children. *Perfusion*, 2018, vol. 33, no. 1, pp. 74–76. <https://doi.org/10.1177/0267659117720495>.
12. Comini L., Bachetti T., Agnoletti L. et al. Induction of functional inducible nitric oxide synthase in monocytes of patients with congestive heart failure. Link with tumour necrosis factor- α . *European heart journal*, 1999, vol. 20, no. 20, pp. 1503–1513. <https://doi.org/10.1053/ehj.1999.1580>.
13. De Graaf J. C., Banga J. D., Moncada S. et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation*, 1992, vol. 85, no. 6, pp. 2284–2290. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.85.6.2284>.
14. Despotis G. J., Avidan M. S., Hogue Jr C. W. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *The Annals of thoracic surgery*, 2001, vol. 72, no. 5, pp. S1821–S1831. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03211-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03211-8).
15. Elzein C., Urbas C., Hughes B. et al. Efficacy of nitric oxide administration in attenuating ischemia/reperfusion injury during neonatal cardiopulmonary bypass. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, 2020, vol. 11, no. 4, pp. 417–423. <https://doi.org/10.1177/2150135120911034>.
16. Ignarro L. J. Nitric oxide: a unique endogenous signaling molecule in vascular biology. *Bioscience reports*, 1999, vol. 19, no. 2, pp. 51–71. <https://doi.org/10.1023/a:1020150124721>.

17. James C., Millar J., Horton S. et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial // *Intensive care medicine*. – 2016. – Vol. 42. – P. 1744-1752. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4420-6>.
18. Konishi R., Shimizu R., Firestone L. et al. Nitric oxide prevents human platelet adhesion to fiber membranes in whole blood // *ASAIO Journal*. – 1996. – Vol. 42, № 5. – P. M850-853. <https://doi.org/10.1097/00002480-199609000-00111>.
19. Lei C., Berra L., Rezoagli E. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2018. – Vol. 198, № 10. – P. 1279-1287. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2150OC>.
20. Lowson S. M., Hassan H. M., Rich G. F. The effect of nitric oxide on platelets when delivered to the cardiopulmonary bypass circuit // *Anesthesia & Analgesia*. – 1999. – Vol. 89, № 6. – P. 1360. <https://doi.org/10.1213/00000539-199912000-00005>.
21. Maruyama K., Zhang E., Maruyama J. Clinical application of inhaled nitric oxide // *Gas Biology Research in Clinical Practice*. – Karger Publishers. – 2011. – P. 43-55. <https://doi.org/10.1159/000321941>.
22. Mellgren K., Friberg L.G., Mellgren G. et al. Nitric oxide in the oxygenator sweep gas reduces platelet activation during experimental perfusion // *The Annals of thoracic surgery*. – 1996. – Vol. 61, № 4. – P. 1194-1198. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(96\)00017-3](https://doi.org/10.1016/0003-4975(96)00017-3).
23. Niebler R. A., Chiang-Ching H., Daley K. et al. Nitric oxide added to the sweep gas of the oxygenator during cardiopulmonary bypass in infants: a pilot randomized controlled trial // *Artificial Organs*. – 2021. – Vol. 45, № 1. – P. 22-28. <https://doi.org/10.1111/aor.13788>.
24. Radomski M. W., Vallance P., Whitley G. et al. Platelet adhesion to human vascular endothelium is modulated by constitutive and cytokine induced nitric oxide // *Cardiovascular research*. – 1993. – Vol. 27, № 7. – P. 1380-1382. <https://doi.org/10.1093/cvr/27.7.1380>.
25. Rauch E. D., Stammers A. H., Mejak B. L. et al. The effects of nitric oxide on coagulation during simulated extra corporeal membrane oxygenation // *The Journal of ExtraCorporeal Technology*. – 2000. – Vol. 32, № 4. – P. 214-219. <https://doi.org/10.1051/ject/2000324214>.
26. Rossidis A. C., Lawrence K. M., Mejaddam A. Y. et al. The effects of nitric oxide in oxygenator sweep gas during extracorporeal circulation in a neonatal ovine model // *ASAIO Journal*. – 2020. – Vol. 66, № 6. – P. 671-676. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001047>.
27. Sawicki G., Salas, E., Murat J. et al. Release of gelatinase a during platelet activation mediates aggregation // *Nature*. – 1997. – Vol. 386, № 6625. – P. 616-619. <https://doi.org/10.1038/386616a0>.
28. 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>.
29. Troncy E., Francœur M., Blaise G. Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology // *Canadian journal of anaesthesia*. – 1997. – Vol. 44. – P. 973-988. <https://doi.org/10.1007/BF03011970>.
30. Uchiyama T., Otani H., Okada T. et al. Nitric oxide induces caspase-dependent apoptosis and necrosis in neonatal rat cardiomyocytes // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2002. – Vol. 34, № 8. – P. 1049-1061. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2002.2045>.
31. Van Dervort A. L., Yan L., Madara P. J. et al. Nitric oxide regulates endotoxin-induced TNF-alpha production by human neutrophils // *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. – 1994. – Vol. 152, № 8. – P. 4102-4109. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.152.8.4102>.
32. Wan S., LeClerc J. L., Vincent J. L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies // *Chest*. – 1997. – Vol. 112, № 3. – P. 676-692. <https://doi.org/10.1378/chest.112.3.676>.
33. Wu H. W., Li Z. G., Liu G. et al. Effect of nitric oxide inhalation for the treatment of neonatal pulmonary hypertension // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2016. – Vol. 20, № 21. – P. 4607-4611.
34. 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. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19007>.
17. James C., Millar J., Horton S. et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive care medicine*, 2016, vol. 42, pp. 1744-1752. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4420-6>.
18. Konishi R., Shimizu R., Firestone L. et al. Nitric oxide prevents human platelet adhesion to fiber membranes in whole blood. *ASAIO Journal*, 1996, vol. 42, no. 5, pp. M850-853. <https://doi.org/10.1097/00002480-199609000-00111>.
19. Lei C., Berra L., Rezoagli E. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2018, vol. 198, no. 10, pp. 1279-1287. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2150OC>.
20. Lowson S. M., Hassan H. M., Rich G. F. The effect of nitric oxide on platelets when delivered to the cardiopulmonary bypass circuit. *Anesthesia & Analgesia*, 1999, vol. 89, no. 6, pp. 1360. <https://doi.org/10.1213/00000539-199912000-00005>.
21. Maruyama K., Zhang E., Maruyama J. Clinical application of inhaled nitric oxide. *Gas Biology Research in Clinical Practice*. Karger Publishers, 2011, pp. 43-55. <https://doi.org/10.1159/000321941>.
22. Mellgren K., Friberg L.G., Mellgren G. et al. Nitric oxide in the oxygenator sweep gas reduces platelet activation during experimental perfusion. *The Annals of thoracic surgery*, 1996, vol. 61, no. 4, pp. 1194-1198. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(96\)00017-3](https://doi.org/10.1016/0003-4975(96)00017-3).
23. Niebler R. A., Chiang-Ching H., Daley K. et al. Nitric oxide added to the sweep gas of the oxygenator during cardiopulmonary bypass in infants: a pilot randomized controlled trial. *Artificial Organs*, 2021, vol. 45, no. 1, pp. 22-28. <https://doi.org/10.1111/aor.13788>.
24. Radomski M. W., Vallance P., Whitley G. et al. Platelet adhesion to human vascular endothelium is modulated by constitutive and cytokine induced nitric oxide. *Cardiovascular research*, 1993, vol. 27, no. 7, pp. 1380-1382. <https://doi.org/10.1093/cvr/27.7.1380>.
25. Rauch E. D., Stammers A. H., Mejak B. L. et al. The effects of nitric oxide on coagulation during simulated extra corporeal membrane oxygenation. *The Journal of ExtraCorporeal Technology*, 2000, vol. 32, no. 4, pp. 214-219. <https://doi.org/10.1051/ject/2000324214>.
26. Rossidis A. C., Lawrence K. M., Mejaddam A. Y. et al. The effects of nitric oxide in oxygenator sweep gas during extracorporeal circulation in a neonatal ovine model. *ASAIO Journal*, 2020, vol. 66, no. 6, pp. 671-676. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001047>.
27. Sawicki G., Salas, E., Murat J. et al. Release of gelatinase a during platelet activation mediates aggregation. *Nature*, 1997, vol. 386, no. 6625, pp. 616-619. <https://doi.org/10.1038/386616a0>.
28. 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>.
29. Troncy E., Francœur M., Blaise G. Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology. *Canadian journal of anaesthesia*, 1997, vol. 44, pp. 973-988. <https://doi.org/10.1007/BF03011970>.
30. Uchiyama T., Otani H., Okada T. et al. Nitric oxide induces caspase-dependent apoptosis and necrosis in neonatal rat cardiomyocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2002, vol. 34, no. 8, pp. 1049-1061. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2002.2045>.
31. Van Dervort A. L., Yan L., Madara P. J. et al. Nitric oxide regulates endotoxin-induced TNF-alpha production by human neutrophils. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 1994, vol. 152, no. 8, pp. 4102-4109. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.152.8.4102>.
32. Wan S., LeClerc J. L., Vincent J. L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*, 1997, vol. 112, no. 3, pp. 676-692. <https://doi.org/10.1378/chest.112.3.676>.
33. Wu H. W., Li Z. G., Liu G. et al. Effect of nitric oxide inhalation for the treatment of neonatal pulmonary hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, vol. 20, no. 21, pp. 4607-4611.
34. 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. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19007>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

ГБУЗ Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардио-хирургическая кли-
ническая больница имени академика Б. А. Королева» МЗ РФ,
603136, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 209

Барыгин Егор Константинович

врач-анестезиолог-реаниматолог, Национальный
медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова.
E-mail: ebarugin@gmail.com ORCID: 0009-0000-2245-0393

Маричев Александр Олегович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и
реаниматологии Института медицинского образования,
зав. ОАР с ПИТ № 7, Национальный медицинский исследо-
вательский центр им. В. А. Алмазова.
E-mail: marichevalexandr@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-7753-118X

Радовский Алексей Максимович

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог ОАР с
ПИТ № 7, Национальный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова.
E-mail: svetLbii@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8178-0704

Осовских Виктор Васильевич

доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии
Института медицинского образования, кандидат меди-
цинских наук, Национальный медицинский исследова-
тельский центр им. В. А. Алмазова.
E-mail: osoff@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6121-4932

Афанасьева Карина Юрьевна

врач-анестезиолог-реаниматолог ОАРИТ оперблока,
Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова.
E-mail: aisa-sancy@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8693-4773

Козырев Дмитрий Александрович

врач-анестезиолог-реаниматолог ОАР с ПИТ № 7,
Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова.
E-mail: kzyrevsk@icloud.com. ORCID: 0009-0002-5232-1212

Чомахашвили Ираклий Гелаевич

аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии
Института медицинского образования, Национальный
медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова.
E-mail: superhulk@list.ru. ORCID: 0009-0000-6815-8187

Аблесимов Георгий Никитович

врач-анестезиолог-реаниматолог ОАР с ПИТ № 7,
Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова.
E-mail: georgsimov@gmail.com. ORCID: 0009-0001-4833-6529

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Almazov National Medical Research Center,
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical
Hospital named after Academician B. A. Korolev,
209, Vaneeva str., Nizhny Novgorod, Russia, 603136

Barygin Egor K.

Anesthesiologist-Intensivist, Almazov National Medical
Research Center.
E-mail: ebarugin@gmail.com ORCID: 0009-0000-2245-0393

Marichev Aleksandr O.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of
Anesthesiology and Intensive Care of the Institute of Medical
Education, Head of the Department of Anesthesiology and
Intensive Care № 7, Almazov National Medical Research Center.
E-mail: marichevalexandr@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-7753-118X

Radovskiy Aleksey M.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-Intensivist of the
Department of Anesthesiology and Intensive Care № 7,
Almazov National Medical Research Center.
E-mail: svetLbii@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8178-0704

Osovskikh Victor V.

Associate Professor of the Department of Anesthesiology and
Intensive Care of the Institute of Medical Education, Almazov
National Medical Research Center.
E-mail: osoff@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6121-4932

Afanasyeva Karina Yu.

Anesthesiologist-Intensivist of the Department of
Anesthesiology and Intensive Care № 7 of the Operation Block,
Almazov National Medical Research Center.
E-mail: aisa-sancy@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8693-4773

Kozyrev Dmitrii A.

Anesthesiologist-Intensivist of the Department of
Anesthesiology and Intensive Care of the Institute of Medical
Education, Almazov National Medical Research Center.
E-mail: kzyrevsk@icloud.com. ORCID: 0009-0002-5232-1212

Chomahashvili Iraklii G.

Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and
Intensive Care, Almazov National Medical Research Center.
E-mail: superhulk@list.ru. ORCID: 0009-0000-6815-8187

Ablesimov Georgii N.

Anesthesiologist-Intensivist of the Department
of Anesthesiology and Intensive Care № 7,
Almazov National Medical Research Center.
E-mail: georgsimov@gmail.com. ORCID: 0009-0001-4833-6529

Пичугин Владимир Викторович

д-р мед. наук, профессор, научный руководитель отделения анестезиологии и реанимации, Научно-исследовательский институт – специализированная кардио-хирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева.
E-mail: pichugin.vldmr@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7724-0123

Домнин Степан Евгеньевич

врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Научно-исследовательский институт – специализированная кардио-хирургическая клиническая больница имени академика Б. А. Королева.
E-mail: stepan.domnin@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-7146-5927)

Баутин Андрей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, зав. научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова.
E-mail: abautin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5031-7637)

Pichugin Vladimir V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Director of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B. A. Korolev.
E-mail: pichugin.vldmr@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7724-0123

Domnin Stepan E.

Anesthesiologist-Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B. A. Korolev.
E-mail: stepan.domnin@yandex.ru,
ORCID: 0000-0002-7146-5927)

Bautin Andrey E.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Center.
E-mail: abautin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5031-7637)