



УДК 616.12-089

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-217-229

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА С ЦЕЛЬЮ ОРГАНОПРОТЕКЦИИ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

А.А. Михайлова, А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- При операциях с использованием искусственного кровообращения у детей с врожденными пороками сердца первоочередное значение имеет проблема органопroteкции, влияющая на исходы лечения и медико-социальную реабилитацию больных. Представленный обзор литературы демонстрирует необходимость дальнейших научных поисков оптимизации влияния искусственного кровообращения при вмешательствах на сердце в разных популяциях больных.

Резюме

Одной из важнейших проблем кардиохирургии остается патологическое воздействие искусственного кровообращения (ИК), необходимого для проведения большинства операций у детей и взрослых с врожденными пороками сердца. Функциональная незрелость системы кровообращения и эндогенных механизмов естественной органопroteкции у детей ставит перед врачами задачу интраоперационной защиты всех органов и систем, подверженных влиянию ИК. Повреждающее воздействие экстракорпоральных контуров на гомеостаз организма пациента может приводить к увеличению коморбидности и летальности лиц, перенесших ИК. Актуальность исследования состоит в том, что большинство методик органопroteкции во время ИК, подходящих взрослым, не применимы или не рекомендованы пациентам детского возраста. Выполнен поиск литературных источников давностью до 7 лет на русском и английском языках в базах данных Web of Science, PubMed, eLIBRARY (передовые статьи и результаты рандомизированных клинических исследований) по ключевым словам: «оксид азота», «искусственное кровообращение», «врожденные пороки сердца», «органопroteкция». После анализа литературы выявлены перспективы дальнейшего изучения использования ингаляционного оксида азота для органопroteкции во время кардиохирургических вмешательств с ИК у пациентов разного возраста, а также возможности периоперационного применения оксида азота. Приведенные в обзоре данные демонстрируют актуальность проблемы органопroteкции при проведении искусственного кровообращения для обеспечения кардиохирургических вмешательств, а также необходимость дальнейших исследований применения ингаляционного оксида азота как органопroteктора.

Ключевые слова

Оксид азота • Органопroteкция • Искусственное кровообращение • Кардиохирургические операции

Поступила в редакцию: 05.07.2024; поступила после доработки: 30.08.2024; принята к печати: 08.10.2024

Для корреспонденции: Алена Александровна Михайлова, carfagenez@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Alena A. Mikhailova, carfagenez@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russia, 650002

PERSPECTIVES ON USING INHALED NITRIC OXIDE AND ITS ORGAN PROTECTION FEATURES IN CARDIOVASCULAR SURGERIES WITH CARDIOPULMONARY BYPASS: A SYSTEMATIC REVIEW

A.A. Mikhailova, A.A. Ivkin, E.V. Grigoriev

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Acad. L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass for congenital heart defects in children is associated with the issue of organ protection that impacts the outcome and subsequent rehabilitation process. The literature review highlights the need to improve cardiopulmonary bypass-associated adverse effects in cardiovascular interventions in different patient populations.

Abstract

Pathological effects of cardiopulmonary bypass (CPB), which is necessary for most surgeries in children and adults with congenital heart defects, remains an unresolved issue. The functional immaturity of the circulatory system and endogenous mechanisms of organ protection in children necessitates intraoperative protection of the organs affected by CPB. The severity of the effects of extracorporeal circuits can lead to an increase in comorbidity and mortality in patients who have undergone CPB. The relevance of the study lies in the fact that most organ protection strategies adopted in adults are inapplicable in children. The search for Russian and English publications (up to 7 years old) was performed using the following databases: Web of Science, PubMed, E-library. The keywords for the search were: nitric oxide, cardiopulmonary bypass, congenital heart defects, organ protection. Literature analysis results revealed the potential for further research on the inhaled nitric oxide for organ protection during cardiac surgery, and the feasibility of its perioperative administration. The nitric oxide is a promising method of organ protection in cardiac surgery with CPB. Moreover, scientific data highlight the importance of the organ protection during CPB in order to ensure successful outcome of the intervention. However, further research on inhaled nitric oxide effects is necessary.

Keywords

Nitric oxide • Organ protection • Cardiopulmonary bypass • Cardiac surgery procedures

Received: 05.07.2024; received in revised form: 30.08.2024; accepted: 08.10.2024

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование	ОА – оксид азота
ИВЛ – искусственная вентиляция легких	ОПП – острое почечное повреждение
ИК – искусственное кровообращение	ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Введение

Изучение метаболизма оксида азота (ОА) в организме человека началось с открытия биологической роли этой молекулы в последнем десятилетии XX в. В дальнейшем его применение получило широкое распространение в лечении легочной гипертензии во всем мире. Долгое время ингаляционная терапия ОА имела существенные недостатки в виде высокой стоимости и небольшого количества проведенных исследований в России и мире, особенно во взрослой популяции. Недавно запатентованный российскими учеными аппарат для синтеза ОА из атмосферного воздуха предоставил возможность проведения терапии легочной гипертензии для более широкого круга пациентов, а также для использования ингаляций ОА при операциях на сердце в

условиях искусственного кровообращения (ИК).

Оксид азота – важная сигнальная молекула с протективными свойствами, известная как селективный легочный вазодилататор [1]. По физическим свойствам это двухатомный бесцветный газ с коротким периодом полураспада в организме (2–30 сек.), хорошо растворимый в спирте и жирах. Ингаляции ОА дозируются в ppm (parts per million – частей на миллион) и используются с калиброванным газовым оборудованием. За счет наличия непарного электрона (рис. 1) эта молекула является реактивным радикалом, который независимо от наличия рецепторов легко

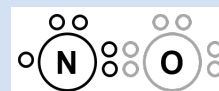


Рисунок 1. Строение молекулы оксида азота
Figure 1. Nitric oxide molecular structure

проникает через биологические мембраны и вступает в реакции с другими веществами, управляя функциями клеток [1, 2].

Оксид азота ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, выступая функциональным регулятором кардиомиоцитов и обуславливая развитие сердечной недостаточности со снижением контрактильности миокарда, связанным с дисметаболизмом оксида азота. Повреждение продукции или нарушенный баланс ОА являются одним из механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем терапия ОА рассматривается как возможность их лечения [3].

Оксид азота также играет значительную роль в воспалении, усиливает адгезию лейкоцитов и повышает проницаемость сосудов. Многие клетки организма (например, эндотелиоциты, фибробласты, гепатоциты) способны к продукции оксида азота. ОА продуцируется ОА-синтазой во время превращения L-аргинина в L-цитруллин (рис. 2). В головном мозге глиальные клетки могут продуцировать ОА в ответ на воспаление, а повышенный уровень ОА может усугублять нейровоспаление, обуславливая гибель нейронов и повреждение ткани мозга [4].

Оксид азота играет ключевую роль во многих биологических процессах, среди которых поддержание сосудистого тонуса и уровня артериального давления, исследован как нейротрансмиттер, а также как участник процессов коагуляции, иммунного ответа и оксидативных механизмов. ОА синтезируется из L-аргинина тремя разными изоформами фермента NO-синтазы. ОА может вступать в реакцию и с органическими, и с неорганическими молекулами, такими как кислород, супероксид, нуклеиновые кислоты и протеины. ОА оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему двумя путями: непрямым, обеспечивая активацию растворимой гуанилатциклазы, синтез циклического гуанозинмонофосфата и последовательную активацию протеинкиназы, и прямым путем клеточного сигналинга, модулируя функции белков через их нитролизацию и нитрацию [5].

Эффекты ОА как биомедиатора напрямую связаны с его концентрацией. Низкий уровень ОА влияет на жизненный цикл клеток и их пролиферацию, в то время как его высокие концентрации ассоциированы с ингибированием клеточного роста, а также

с оксидативным и нитрозативным стрессами. Повышение выделения активных форм кислорода, преобразующих ОА в высокотоксичный пероксинитрит, превращает положительные эффекты ОА в негативные. Экспериментально показано повреждающее действие высоких концентраций ОА, опосредованное активацией перекисного окисления липидов и образованием пероксинитрита [6]. Недостаточный уровень продукции ОА также приводит к избыточной вазоконстрикции, адгезии и агрегации тромбоцитов и лейкоцитов, провоспалительному и проапоптотическому действию.

Эффекты искусственного кровообращения

В большинстве случаев для выполнения аортокоронарного шунтирования (АКШ) требуется ИК, что может приводить к ишемически-реперфузионному повреждению органов. В основе патогенеза функциональных нарушений миокарда и других органов, имеющих в своей структуре мышечные клетки, лежат нарушение внутриклеточного гомеостаза ионов кальция, избыточная продукция активных форм кислорода с повреждением мембран клеток, а также дисфункция эндотелия сосудов и клеточных компонентов крови. В связи с этим возникла необходимость совершенствования методов органопротекции при кардиохирургических операциях в условиях ИК. Одним из методов органопротекции является применение оксида азота, которое может быть реализовано путем введения донаторов ОА, индукторов фермента NO-синтазы или внесения в дыхательный контур ингаляционного ОА. Эффект, оказываемый оксидом азота, зависит от его концентрации. В физиологических дозах ОА выступает в качестве антиоксиданта и способствует вазодилатации [7]. Данные экспериментальных и клинических исследований эффективности периперационного кондиционирования оксидом азота показали его органопротекторные свойства.

В настоящее время продолжается изучение фундаментальных патофизиологических механизмов реализации органопротективного действия экзогенного ОА в условиях ИК. Хорошо известно, что целостность и функциональная активность клеток во многом зависят от состояния цитоплазматической мембраны. Большинство рецепторов, ионных каналов и транспортеров образовано трансмембранными или связанными с мембранами белками, и их функциональная активность напрямую зависит от липидного состава и структурированности мембранной матрицы [8].

Во время ИК гемодилюция, разрушение форменных элементов крови и связанный с этим гемолиз повышают уровень свободного гемоглобина в периферической крови. Как потенциальный захватчик ОА, свободный гемоглобин обуславливает стремительный спад биодоступности эндогенного

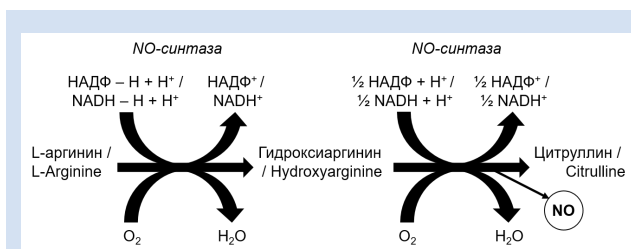


Рисунок 2. Метаболизм оксида азота
Figure 2. Nitric oxide metabolism

оксида азота в сосудистой системе, что приводит к нарушению тканевой перфузии и органной дисфункции, системной и локальной провоспалительной активации и повреждению, вызванному ишемией-реперфузией [9].

Использование ИК во время кардиохирургических вмешательств существенно влияет на физиологические процессы и может вести к системному воспалительному ответу вследствие активации лейкоцитов и разрушения тромбоцитов, а также к органной дисфункции [1]. Применение ИК также может вызывать гемолиз, гемодилюцию, гипоксическое повреждение органов вследствие синдрома ишемии-реперфузии [8].

В исследовании J. Kolcz и соавт. показано, что при ИК происходит активация процессов перекисного окисления липидов биологических мембран, при которой индуцирующую роль играют свободные радикалы кислорода [9]. Продукты перекисного окисления липидов способны повреждать энергетический аппарат клетки, разобщать сопряженное с дыханием окислительное фосфорилирование, изменять активность мембранных ферментов, увеличивать проницаемость клеточных мембран, нарушать системы клеточной регуляции и клеточного деления, т. е. могут оказывать системное повреждающее воздействие на клетку [1–3]. Оксид азота может замедлять перекисное окисление липидов, действуя как поглотитель кислородных радикалов, поэтому взаимодействие супероксида-аниона и молекул оксида азота возможно путем инактивации потенциально опасных активных форм кислорода. В исследовании Е.Н. Максимович и соавт. изучен характер изменения содержания стабильных метаболитов оксида азота – нитритов и нитратов – в крови пациентов после АКШ в условиях ИК. Ученые пришли к выводу, что к концу операции у больных снижается уровень метаболитов ОА в плазме крови по сравнению с исходным показателем, а увеличение в течение 5–7 сут после операции в наибольшей степени выражено при применении ОА. В исследовании также показано, что степень выраженности интраоперационного гемолиза влияет на уровень метаболитов ОА в плазме крови, что указывает на зависимость степени выраженности гемолиза от процесса образования и утилизации оксида азота [6].

Применение ОА с целью органопroteкции

Открытие роли дисфункции эндотелия легочных сосудов и нарушений синтеза ОА в патогенезе острых и хронических расстройств легочного кровообращения способствовало внедрению применения ингаляционного ОА как экзогенного аналога естественного регулятора сосудистого тонуса в практику специалистов анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии [10, 11].

Применение оксида азота для профилактики

органного повреждения вследствие синдрома ишемии-реперфузии возможно несколькими путями: внесение в организм источника ОА, внесение активаторов фермента, синтезирующего эндогенный ОА, или добавление в дыхательный контур аппарата ИК непосредственно газообразного ОА. Эффект применяемого оксида азота напрямую зависит от его концентрации в контуре. Доказано токсическое действие высоких концентраций оксида азота, который может активировать перекисное окисление липидов мембран клеток и образовывать токсичные радикалы. В то же время применение ОА в безопасных дозах (до 25 ppm) демонстрирует его антиоксидантные и вазодилатирующие свойства [2].

Также рассмотрены исследования, в которых не предполагалось введение ОА в контур аппарата ИК, при этом описана методика терапии ингаляционным оксидом азота периоперационно. Так, N.J. Koning и соавт. [3] изучена перспектива применения неорганического нитрата, который назначали пациентам перед операцией для органопroteкции во время ИК при кардиохирургических процедурах. Проведено одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 82 пациентов, перенесших АКШ в условиях ИК. Пациенты перед операцией получали пероральный препарат нитрата натрия, у них исследованы маркеры ишемии-реперфузии до и через 72 ч после операции. В результате исследования уровень тропонинов и других биомаркеров органного повреждения не различался между исследуемой и контрольной группами. Отмечено, что случаев периоперационного кровотечения среди пациентов, получавших нитраты, было на 18% меньше. Из этого следует, что донаторы оксида азота, назначенные энтерально перед операцией, не являются перспективной моделью органопroteкции при ИК во время кардиохирургических вмешательств.

Длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) после операций на сердце может быть связана с критическим снижением биодоступности эндогенного оксида азота у пациентов с исходной эндотелиальной дисфункцией [12]. Показано, что время длительности респираторной поддержки может зависеть от интраоперационного введения ОА. Добавление оксида азота в оксигенатор ИК при коррекции врожденных пороков сердца снижает время послеоперационной респираторной поддержки, улучшает гемодинамику в раннем послеоперационном периоде и уменьшает время пребывания пациентов в ОРИТ. Данные клинические результаты соотносились со снижением уровня провоспалительных цитокинов и маркеров клеточного повреждения легких и миокарда у лиц, перенесших ИК [9].

Эффективность и безопасность терапии ингаляционным оксидом азота, синтезированным из воздуха, у пациентов после кардиохирургиче-

ских операций также изучены А.Е. Баутиным и коллегами. В основной группе пациенты получали ингаляции ОА методом синтеза из атмосферного воздуха с использованием аппарата «АИТ-NO-01», пациенты контрольной группы получали ингаляции ОА из баллона. Авторы пришли к выводу, что у больных с диагностированной легочной гипертензией в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств терапия оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, позволяет значимо снизить легочное сосудистое сопротивление и среднее давление в легочной артерии, кроме того, доказана безопасность применения ингаляционного ОА [13].

В исследовании В.В. Пичугина и соавт. изучено влияние комбинированного введения оксида азота и водорода в контур ИК на антиоксидантную активность и органические повреждения при кардиохирургических вмешательствах. 91 пациенту были выполнены операции на сердце в условиях ИК. Части пациентов проводили изолированную подачу ОА в дозе 40 ppm в контур ИК, другим выполняли комбинированную подачу оксида азота (40 ppm) и водорода (1,2 ppm). Отмечено отсутствие послеоперационных осложнений (острой сердечной недостаточности, острой дыхательной недостаточности и полиорганной недостаточности) у пациентов в группе ОА. Авторы исследования пришли к выводу, что комбинированное применение газообразного оксида азота и водорода во время ИК позволило статистически значимо снизить уровень активации перекисного окисления липидов и агрегации эритроцитов, что обеспечивало более высокий уровень органопротекции при кардиохирургическом вмешательстве, раннюю активизацию пациентов и снижение продолжительности их пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [14].

Пульмонопотекция

В аспекте некардиохирургических операций нами проанализированы работы, позволяющие судить об органопотективной роли оксида азота, включенного в дыхательный контур во время операции. Например, в исследовании К.И. Серебрянского и В.Ф. Ли для оценки различий до и после использования оксида азота применялся индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2). В группе пациентов с оксидом азота наблюдалось увеличение индекса оксигенации в 8 из 10 случаев, в контрольной группе – в 2 из 10. Наибольшее значение это имеет для коморбидных пациентов, что потенциально позволяет увеличить число операбельных пациентов и может косвенно служить доказательством органопотективной функции оксида азота в отношении легких [15].

Оксид азота в детской популяции наиболее ис-

следован в связи с распространенностью его применения при лечении персистирующей легочной гипертензии у новорожденных. Так, в 2021 г. K.S. Gibbons и коллегами проведено мультицентровое рандомизированное исследование 1 320 пациентов детской популяции, перенесших операции на сердце в условиях ИК. В исследование были включены дети в возрасте с 6 нед., оперированные по поводу различных ВПС (тетрада Фалло, двойной правый желудочек, стеноз или атрезия легочной артерии, коарктация аорты, гипоплазия аорты, персистирующий открытый артериальный проток и др.). Оценивая количество дней, проведенных пациентами в ОРИТ и на ИВЛ, авторы пришли к выводу, что у детей до 2 лет использование оксида азота в дозе 20 ppm при добавлении его в ИК значительно не влияло на снижение длительности послеоперационной ИВЛ. Эти данные подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований, посвященных органопотективным свойствам оксида азота при кардиохирургических операциях [16].

В то же время в метаанализе рандомизированных клинических исследований [11], проведенном F. Xu и W. Li, показано, что применение оксида азота при ИК во время вмешательств на сердце снижает количество дней на ИВЛ в послеоперационном периоде у детей, что можно расценивать как изолированный органопотективный эффект в отношении легких. Все эти данные указывают на необходимость дальнейшей оценки пульмонопотективного действия оксида азота [17].

В российском исследовании, проведенном под руководством В.В. Пичугина, также выполнена оценка эффективности новой технологии применения ингаляционного оксида азота для защиты сердца и легких. В исследование были включены 90 пациентов, которым выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные процедуры в условиях ИК и фармакохолодовой кардиopleгии. Часть больных получали ингаляцию ОА в дозе 20 ppm до и после ИК; части пациентов ингаляцию оксида азота выполняли в течение всей операции, при этом во время ИК проводили перфузию легочной артерии и вентиляцию легких. При использовании ингаляционного ОА отмечено статистически значимое снижение частоты развития легочной дисфункции, острой дыхательной недостаточности, а также уменьшение времени активизации больных после операции. Авторы исследования пришли к выводу, что разработанная технология применения ингаляционного ОА при операциях с ИК позволяет достичь клинически выраженного защитного эффекта в отношении сердца и легких. Эффективность защитного действия ОА зависит от длительности его применения и наиболее выражена при использовании во время всей операции, включая период ИК [18].

В метаанализе М. Abouzid и коллег, проанализировавших 17 исследований с совокупным участием 2 897 пациентов, получавших ОА во время ИК при кардиохирургических операциях, не отмечено преимуществ использования ОА относительно смертности или длительности ИК, однако определено его положительное воздействие на длительность пребывания пациентов в ОРИТ. Анализ подгрупп показал, что у детей применение оксида азота снижало длительность послеоперационной ИВЛ [19].

В других работах показаны значимые положительные эффекты ингаляционного оксида азота во время ИК при отдельных процедурах. Например, в исследовании J. Kolcz и соавт. изучено влияние ОА при операции Фонтена с использованием ИК у 115 пациентов с унилатеральным желудочком. Оценен уровень различных маркеров стрессового ответа и воспаления. Показано, что лица, получавшие ОА во время ИК, имели значительно меньшее время респираторной поддержки по сравнению с пациентами без использования оксида. Их пребывание в ОРИТ также было короче, кроме того, отмечен более низкий уровень давления в легочной артерии после прекращения ИК. Пациенты из группы оксида азота также имели более низкий уровень лактата и глюкозы плазмы после отключения ИК, анализ плазменных факторов иммунитета показал значительно большую концентрацию ИЛ-10 и более низкую концентрацию ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета, пентраксина, матричной металлопротеиназы 8, тропонина I, КФК-МВ и инсулина в группе оксида, что является доказательством того, что добавление оксида азота может иметь терапевтическое применение [9].

Нефро- и гепатопротекция

Ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством острое почечное повреждение (ОПП) является распространенным и серьезным осложнением и закономерно ведет к увеличению общей заболеваемости и смертности в этой популяции пациентов. Механизмы почечного повреждения включают нарушения кислотно-щелочного и электролитного гомеостаза, уремию, а также перегрузку объемом из-за задержки соли и воды. Развитие ОПП у пациентов в послеоперационном периоде приводит к инфекционным осложнениям, увеличению продолжительности госпитализации и пребывания в ОРИТ. Отдаленные исходы ОПП увеличивают риски развития хронической болезни почек, отторжения трансплантата и смертности вне зависимости от того, восстановилась ли почечная функция после выписки больного из стационара [7, 8]. У пациентов, перенесших ОПП после кардиохирургических операций, отмечается повышенная частота сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда) и цереброваскулярных (острые нарушения мозгового

кровообращения) осложнений. Н.О. Каменщиков и коллегами проведена интраоперационная терапия ОА в дозе 80 ppm, далее – в течение 6 ч после операции. Подключение ОА выполнено сразу после интубации пациента через дыхательный контур наркозно-дыхательного аппарата на протяжении всей операции с последующей доставкой ОА через оксигенатор аппарата ИК, а после прекращения ИК – через контур наркозно-дыхательного аппарата до окончания операции, а также в течение 6 ч после через дыхательный контур аппарата ИВЛ. По рекомендации авторов, терапия ОА должна проводиться в условиях мониторинга уровня метгемоглобина, концентрация которого должна поддерживаться на уровне < 5% [20].

По данным другого исследования, ОПП в послеоперационном периоде диагностируется у 30–52% больных, при этом от 2 до 5% пациентов требуется проведение заместительной почечной терапии. Даже рутинные в настоящее время АКШ могут сопровождаться развитием ОПП в 54% случаев [21], а при определенных типах вмешательств (мультиклапанная хирургия, реконструктивные вмешательства на аорте) частота ОПП может возрастать до 70% с потребностью в заместительной почечной терапии в 16% случаев [22].

В исследовании А.М. Бойко и соавт. показано, что предлагаемая методика терапии ОА при моделировании ИК и циркуляторного ареста в эксперименте безопасна и ассоциирована со снижением маркеров повреждения и выраженности морфологических признаков острого почечного повреждения [23].

В исследовании М.А. Тё и соавт., включавшем моделирование условий ИК на баранах, оценено влияние периоперационной доставки ОА с помощью аппарата «Тианокс» на митохондриальное повреждение почек. Безопасность метода доставки ОА по предложенной методике оценивали по концентрации диоксида азота на вдохе и уровню метгемоглобина. Эффективность доставки оксида азота определена по уровню его стабильных метаболитов в крови. В результате исследователи пришли к выводу, что плазмохимический синтез ОА является безопасной технологией и применение полученного ОА на фоне ИК приводит к снижению выраженности митохондриальной дисфункции в паренхиме почек [24].

В работе А.М. Radovskiy и соавт. также изучено влияние ОА, добавленного к газу оксигенатора во время ИК, на печень и почки в эксперименте на свиньях. Доза ОА в группе эксперимента составила 100 ppm, животные группы контроля не получали ОА. Оценивались уровни АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, нейтрофил-желатиназы ассоциированного липокалина (NGAL), СКФ – до операции и после отлучения от ИК. Кроме того, проведено

патоморфологическое исследование тканей печени и почек. По результатам исследования, в группе ОА значительно увеличались уровни трансаминаз и креатинина, что отражает положительные нефро- и гепатопротективные эффекты добавления ОА в контур ИК [25].

В исследовании S. Vang и соавт. показаны органопротективные свойства применения ОА относительно почек при ИК во время вмешательств на сердце. В исследуемой группе из 96 взрослых пациентов добавляли оксид азота в дозе 40 ppm в контур ИК, лабораторные показатели сравнивали с результатами пациентов контрольной группы, получавших плацебо; оценивали шкалы ОПП, темп диуреза, концентрации метгемоглобина и оксида азота, параметры гемодинамики, маркеры системного воспаления. Частота развития послеоперационного ОПП составила 20,8% в группе с оксидом азота против 41,6% в контрольной группе, что отражает нефропротективные свойства применения ОА при ИК [26].

Кардиопротекция

После АКШ в условиях ИК развивается реперфузионный синдром в ишемизированном сердце, основным патогенетическим механизмом которого является окислительный стресс [26]. В исследовании О.Л. Барбараш и коллег, включавшем 680 госпитализированных пациентов, летальный исход при выполнении АКШ зарегистрирован в 2,10% случаев, при этом послеоперационные осложнения (например, острый инфаркт миокарда, синдром полиорганной недостаточности, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, ремедиастинотомия) развились у 22,4% больных. Наибольшее число осложнений зарегистрировано в группе сочетания АКШ с другими хирургическими вмешательствами по сравнению с изолированным вмешательством. Факторами, определившими вероятность развития неблагоприятных госпитальных исходов при выполнении АКШ, стали возраст пациентов (≥ 61 года), выполнение сочетанных вмешательств, а также использование ИК [27].

Данные о применении оксида азота у новорожденных для интраоперационной защиты органов при проведении ИК ограничены. Новорожденные, оперированные по поводу врожденного порока сердца (операция Норвуда), находятся в группе риска развития синдрома ишемии-реперфузии в связи с незрелостью органов и тканей. В исследовании С. Elzein и соавт. рассматривались кардиопротективные свойства ОА в отношении ишемически-реперфузионных повреждений миокарда при ИК во время операции Норвуда. Пациенты контрольной группы получали плацебо, пациенты исследуемой группы – оксид азота в оксигенатор контура аппарата ИК. Были исследованы маркеры ишеми-

и-реперфузии после отлучения от ИК перед ультрафильтрацией, после модифицированной ультрафильтрации и через 12 и 24 ч после операции. По результатам исследования, уровень тропонина был ниже в группе после ультрафильтрации и значительно снизился после модифицированной ультрафильтрации. Между обследованными группами не было различий в уровне инотропной поддержки, времени экстубации и нахождения в ОРИТ, длительности госпитализации. Авторы исследования пришли к выводу, что системное использование оксида азота при операции Норвуда оказывает кардиопротективное действие [28].

V. Eljezi и соавт. применяли ингаляции ОА через лицевую маску перед индукцией анестезии у пациентов с легочной гипертензией при операциях на сердце в условиях ИК, давление в легочной артерии измеряли с помощью катетера Свана – Ганца и трансторакальной эхокардиографии. Авторами определено, что ингаляции оксида азота снижают уровень легочной гипертензии по сравнению с ингаляцией атмосферным воздухом и чистым кислородом, но не улучшают оксигенацию артериальной крови. Исследователи определили, что назначение ингаляций оксида азота – безопасный и эффективный метод снижения выраженности легочной гипертензии [29].

Кислород и гипероксия во время ИК влияют на системное сосудистое сопротивление и потребление кислорода периферическими тканями. В исследовании J.M. Toomasian и соавт. проанализировано влияние оксида азота на развитие системного воспалительного ответа после ИК при моделировании операций на сердце у животных: ОА добавляли в газовую смесь мембранного оксигенатора с поверхностью газ/кровь, аналогично таковой с ИК при кардиотомии. Установлено, что добавление ОА в дозе 500 ppm к промывному газу оксигенатора снижает выраженность системного воспалительного ответа с уменьшением деструкции тромбоцитов и выраженности CD11b на гранулоцитах (маркер активации лейкоцитов) [30].

Терапия легочной гипертензии

Наличие легочной гипертензии при проведении кардиохирургических операций ассоциировано с высокой морбидностью и смертностью. Ингаляции оксида азота, исходя из его вышеописанных функций в сердечно-сосудистой системе, служат селективным легочным вазодилататором и имеют другие потенциальные внелегочные защитные функции.

Так как оксид азота является ключевой биомолекулой в гомеостазе сердечно-сосудистой системы, нарушения его обмена сопутствуют многим сердечно-сосудистым заболеваниям и могут быть связаны со снижением его продукции и биодоступности или с его избытком. Патогенез различных

типов легочной гипертензии, в частности легочной артериальной гипертензии, изучен неполностью, но в некоторых исследованиях в качестве возможных механизмов ее развития отмечены нарушение вазоконстрикции и вазодилатации, пролиферации и антипролиферации. Избыток ОА в основном возникает во время воспаления, индуцируя различное влияние на сосудистый гомеостаз. Доказано, что снижение уровня ОА ведет к эндотелиальной дисфункции [31].

В легочном эндотелии повреждения в основном обусловлены ростом давления в легочной артерии и вазоконстрикцией вследствие активации ассоциированных с гипоксией факторов транскрипции, которые могут регулировать метаболизм митохондриальной гладкомышечных клеток легочной артерии, что ведет к пролиферации клеток и сосудистому ремоделированию. В исследовании T. Nakane и соавт. изучалось влияние применения ингаляционного оксида азота на исходы у пациентов с легочной гипертензией, перенесших операции на клапанах сердца в условиях ИК [21]. Больные получали ОА во время отлучения от ИК. Авторами оценены интраоперационные изменения гемодинамики и степень тяжести послеоперационной полиорганной дисфункции. Установлено, что применение ингаляционного ОА снижает выраженность легочной гипертензии и улучшает функции дыхательной системы, почек и свертывающей системы крови после операций на клапанах сердца в условиях ИК у взрослых пациентов.

Нейропротекция

Проведение кардиохирургических операций с ИК часто ассоциировано с послеоперационной церебральной недостаточностью, которая может варьировать от когнитивной дисфункции разной степени до нарушений мозгового кровообращения и прогрессирующего угнетения [32]. Из-за гипоперфузии, возникновения макро- и микроэмболов в сочетании с системным воспалительным ответом может развиваться церебральная ишемия, что подчеркивает необходимость изучения перспектив нейропротекции во время ИК.

ОА производится двумя формами фермента ОА-синтазы – нейрональной и эндотелиальной. При развитии нейровоспаления ОА работает как вазодилататор и увеличивает адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов, а также повышает проницаемость сосудистой стенки, обеспечивая миграцию лейкоцитов во внесосудистое пространство. Постоянная высокая концентрация ОА может быть губительна для клеток, включая патологический путь С-нитрозилирования белков, что вызывает митохондриальную дисфункцию. Реактогенные виды азота могут повышать оксидативный стресс и вести к апоптозу и ингибированию процессов окисли-

тельного фосфорилирования и гликолиза, компрометируя клеточное дыхание. В ЦНС нейроны очень чувствительны к ОА-индуцированному повреждению клеток, что ведет к различным патологическим процессам. ОА продуцируется ОА-синтазами из аминокислоты L-аргинина. L-аргинин может также служить субстратом для аргиназ и вести к продукции метаболитов, некоторые из которых являются эндогенными ингибиторами ОА-синтазы и могут обуславливать эндотелиальную дисфункцию. Исследователи пришли к выводу, что метаболизм L-аргинина напрямую связан с продукцией ОА и нарушения его метаболизма могут вести к патологическим последствиям при острых неврологических заболеваниях (например, при субарахноидальном кровоизлиянии, черепно-мозговых травмах, аневризмах). Метаболизм ОА и L-аргинина является важным звеном в патогенезе различных критических состояний [4, 32].

В исследовании D. Linardi и соавт. изучены эффекты гипотермической остановки кровообращения на крысах, которым во время операций на дуге аорты проводили селективную антеградную церебральную перфузию, добавляя оксид азота в газовую смесь оксигенатора. В результате микроскопического исследования гистологических препаратов головного мозга животных показано, что признаки нейровоспаления и апоптоза нервных клеток были ниже в группе с применением оксида азота. Сделан вывод о том, что ОА обладает нейропротективными свойствами, снижая нейровоспаление и оптимизируя доставку кислорода к тканям головного мозга [33].

В исследовании M. Kajimoto и коллег изучена способность ингаляционного ОА уменьшать повреждение и активацию микроглии в свином гиппокампе после глубокого гипотермического циркуляторного ареста. Авторы предположили, что дисрегуляция в работе локальных ОА-синтаз возникает во время ишемии и реперфузии, ассоциированных с ИК, глубокого гипотермического циркуляторного ареста и реперфузии. Быстрые колебания уровня оксида азота у новорожденных и детей раннего возраста могут вносить вклад в вызванную системным воспалением активацию микроглии и дегенерацию нейронов после таких операций, что приводит к последующей когнитивной дисфункции [34].

Исследователи заключили, что применение ингаляционного ОА снижает нейрональную дегенерацию и активацию микроглии в гиппокампе экспериментальных животных после циркуляторного ареста. Это позволяет предположить, что ингаляционный ОА способен снижать проявления нейровоспаления, что в перспективе может обосновать применение его как возможного метода нейропротекции у новорожденных и детей, которым необхо-

димо выполнение кардиохирургических операций с гипотермической остановкой кровообращения.

Существует также исследование применения ингаляционного ОА для коррекции когнитивных нарушений вследствие острых и хронических неврологических заболеваний у взрослых пациентов [35]. Ишемическое и реперфузионное поражение головного мозга возникает как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при хронических цереброваскулярных заболеваниях и сопровождается усилением образования свободных радикалов и снижением уровня эндогенного оксида азота [36].

Скорость диффузии оксида азота ограничена быстрым поглощением его оксигемоглобином, следовательно, действие ОА реализуется локально внутри ткани из-за его ограниченного периода полураспада и расстояния диффузии. Он в основном вырабатывается в результате преобразования L-аргинина и кислорода в оксид азота (см. рис. 1) с помощью NOS. NOS содержит три разные изоформы, включая эндотелиальные, нейрональные и кальций-независимые ОА-синтазы, которые реализуют различные эффекты оксида азота [36, 37]. Эндотелиальные и нейрональные ОА-синтазы постоянно находятся в цитоплазме клеток, а кальций-зависимая ОА-синтаза активизируется при воздействии различных провоцирующих факторов, например провоспалительных цитокинов. В физиологических условиях эндотелиальная ОА-синтаза в основном активируется для выработки низких концентраций ОА (менее 10 нмоль/л) для поддержания гемодинамики. Напротив, нейрональная и кальций-зависимая ОА-синтазы, активируемые патологическими стимулами, ведут к повышению концентрации оксида азота, вызывая повреждение тканей. На ранней стадии церебральной ишемии вследствие транзиторной гипоперфузии эндотелиальная ОА-синтаза активируется для выработки небольшого количества оксида азота, который опосредует расширение сосудов и защищает сосудистую сеть головного мозга [37].

В условиях гипоксии и гипоперфузии происходит быстрое накопление продукта обмена веществ – глутамата, который активирует кальциевые каналы, повышая уровень кальций-зависимых ОА-синтаз с продукцией большого объема оксида азота. Во время реперфузионного повреждения экспрессия ОА-синтазы повышается, что приводит к чрезмерному накоплению нейротоксичного ОА, способствующего прогрессированию воспаления, гибели клеток и повреждению гематоэнцефалического барьера, что в конечном итоге приводит к ишемически-реперфузионному повреждению мозга. По сравнению с эндогенным экзогенный оксид азота, продуцируемый различными донорами оксида азота или получаемый с помощью его ингаляции, улучшает состояние головного мозга

при ишемически-реперфузионном поражении, защищая мозг от эндогенного нейротоксичного ОА. Применение оксида азота может оказать защитное действие за счет подавления процессов перекисного окисления липидов, эндотелиальной адгезии лейкоцитов, высвобождения цитокинов и процессов апоптоза, что в перспективе профилирует когнитивную дисфункцию [6, 10, 37].

Также в литературе представлены работы по изучению органопротективной функции ОА в лечении пациентов некардиохирургического профиля. В исследовании Ю.А. Старчиной и соавт. показан положительный эффект применения ингаляционного оксида азота в виде коротких курсов ингаляционной терапии на когнитивные функции, эмоциональное состояние и сон у пациентов с умеренной когнитивной дисфункцией, что позволяет косвенно судить о его нейропротективных свойствах [35].

Таким образом, терапия оксидом азота может быть рассмотрена как способ лечения состояний, связанных с нейровоспалением, обусловленным применением ИК при кардиохирургических вмешательствах у разных популяций пациентов.

Заключение

Периоперационное применение оксида азота может быть перспективным методом кардио-, нефро- и нейропротекции при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения у разных популяций пациентов. Приведенные в обзоре литературные данные демонстрируют актуальность проблемы органопротекции при искусственном кровообращении и необходимость дальнейшего исследования роли ингаляционного оксида азота в нивелировании негативного действия искусственного кровообращения у лиц кардиохирургического профиля.

Конфликт интересов

А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

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» (№ государственного учета в НИОКТР: 124041800039-2).

Информация об авторах

Михайлова Алена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Ивкин Артём Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов, научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний, старший преподаватель научно-образовательного отдела, врач – анестезиолог-реаниматолог федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор РАН заместитель директора по научной и лечебной работе, ведущий научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Author Information Form

Mikhailova Alyona A., Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issue of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Ivkin Artem A., PhD, Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Senior Lecturer at the Department of Science and Education, Anesthesiologist, Intensive Care Physician at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issue of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Grigoriev Evgeny V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Clinical Affairs, Leading Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issue of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Вклад авторов в статью

МАА – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, коррективировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MAA – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

IAA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GEV – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Infante T., Costa D., Napoli C. Novel Insights Regarding Nitric Oxide and Cardiovascular Diseases. *Angiology*. 2021; 72 (5): 411-425. doi: 10.1177/0003319720979243
- Реброва Т.Ю., Подоксенов Ю.К., Афанасьев С.А., Каменщиков Н.О., Корепанов В.А., Дьякова М.Л. Эффекты оксида азота на микровязкость и полярность мембран эритроцитов при оперативном вмешательстве на сердце в эксперименте. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023; 43 (6): 101-107. doi: 10.18699/SSMJ20230612
- Koning N.J., Atasever B., Vonk A.B., Boer C. Changes in microcirculatory perfusion and oxygenation during cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28 (5): 1331-1340. doi: 10.1053/j.jvca.2013.04.009
- Mader M.M., Czorlich P. The role of L-arginine metabolism in neurocritical care patients. *Neural Regen Res*. 2022; 17 (7): 1446-1453. doi: 10.4103/1673-5374.327331
- Villarreal E.G., Aiello S., Evey L.W., Flores S., Loomba R.S. Effects of inhaled nitric oxide on haemodynamics and gas exchange in children after having undergone cardiac surgery utilising cardiopulmonary bypass. *Cardiol Young*. 2020; 30 (8): 1151-1156. doi: 10.1017/S1047951120001717
- Максимович Е.Н., Пронько Т.П., Гуляй И.Э., Снежиц-

кий В.А. Уровень NO после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019; 62 (4): 48-52. doi: 10.51523/2708-6011.2019-16-4-9

7. Ltaief Z., Ben-Hamouda N., Rancati V., Gunga Z., Marcucci C., Kirsch M., Liaudet L. Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass in Cardiovascular Surgery: Pathophysiology and Management in Critical Care. *J Clin Med*. 2022; 11 (21): 6407. doi: 10.3390/jcm11216407

8. Saha B.K., Burns S.L. The Story of Nitric Oxide, Sepsis and Methylene Blue: A Comprehensive Pathophysiologic Review. *Am J Med Sci*. 2020; 360 (4): 329-337. doi: 10.1016/j.amjms.2020.06.007

9. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z., Zuba-Surma E.K. 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; 10 (1): 48. doi: 1186/s40560-022-00639-y

10. Eriksson K.E., Eidhagen F., Liska J., Franco-Cereceda A., Lundberg J.O., Weitzberg E. Effects of inorganic nitrate on ischaemia-reperfusion injury after coronary artery bypass surgery: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2021; 127 (4): 547-555. doi: 10.1016/j.bja.2021.06.046

11. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., Ширшин А.С., Пичугин В.В., Домнин С.Е. Аппарат ингаляционной терапии оксидом азота «Тианокс» и первый опыт его клинического применения в кардиохирургии. В: Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии. Материалы научно-образовательной конференции, Санкт-Петербург; 2018. С. 4-9.
12. Пичугин В.В., Вайдхас К., Домнин С.Е., Гамзаев А.Б., Медведев А.П., Чигинев В.А. Первый опыт клинического применения нового аппарата для ингаляционной NO-терапии в кардиохирургии. Медицинский альманах. 2018; 55 (4): 169-174. doi: 10.18699/SSMJ20230612
13. Баутин А.Е., Селемир В.Д., Шафикова А.И., Афанасьева К.Ю., Курскова Е.С., Этин В.Л., Маричев А.О., Ташханов Д.М., Рубинчик В.Е., Кашерининов И.Ю., Морозов К.А., Никифоров В.Г., Бикташева Л.З., Ахимов П.С., Буранов С.Н., Карелин В.И., Ширшин А.С., Валуева Ю.В., Пичугин В.В. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Трансляционная медицина. 2021; 8 (1): 38-50. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50
14. Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Домнин С.Е., Ширшин А.С., Федоров С.А., Буранов С.Н., Журко С.А., Рязанов М.В., Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д. Комбинированное введение оксида азота и водорода в экстракорпоральный контур искусственного кровообращения как метод органопroteкции при операциях на сердце. Современные технологии в медицине. 2023; 15 (5): 15-23. doi: 10.17691/stm2023.15.5.02
15. Серебрянский К.И., Ли В.Ф. Оценка клинической эффективности ингаляционного оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, в условиях торакального хирургического вмешательства на легочной ткани. Медицинский альянс. 2022; 10 (4): 27-32. doi: 10.36422/23076348-2022-10-4-27-32
16. Gibbons K.S., Schlapbach L.J., Horton S.B., Long D.A., Beca J., Erickson S., Festa M., d'Udekem Y., Alphonso N., Winlaw D., Johnson K., Delzoppo C., van Loon K., Gannon B., Fookan J., Blumenthal A., Young P.J., Butt W., Schibler A.; NITRIC Study Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (ANZICS CTG), and the ANZICS Paediatric Study Group (PSG). Statistical analysis plan for the NITric oxide during cardiopulmonary bypass to improve Recovery in Infants with Congenital heart defects (NITRIC) trial. Crit Care Resusc. 2023; 23 (1): 47-58. doi: 10.51893/2021.1.OA4
17. 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; 9 (8): e19007. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19007
18. Пичугин В.В., Сейфетдинов И.Р., Рязанов М.В., Домнин С.Е., Гамзаев А.Б., Чигинев В.А., Бобер В.В., Медведев А.П. Новая технология применения ингаляционного оксида азота для защиты сердца и легких при операциях с искусственным кровообращением. Современные технологии в медицине. 2020; 12 (5): 28-36. doi: 10.17691/stm2020.12.5.03
19. Abouzid M., Roshdy Y., Daniel J.M., Rzk F.M., Ismeal A.A.A., Hendawy M., Tanashat M., Elnagar M., Daoud N., Ramadan A. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients. Eur J Clin Pharmacol. 2023; 79 (11): 1425-1442. doi: 10.1007/s00228-023-03554-9
20. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Козлов Б.Н. Периоперационное кондиционирование оксидом азота для предотвращения общего почечного повреждения при кардиохирургических вмешательствах. Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2023. 28 с.
21. Nakane T., Esaki J., Ueda R., Honda M., Okabayashi H. Inhaled nitric oxide improves pulmonary hypertension and organ functions after adult heart valve surgeries. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2021; 69 (12): 1519-1526. doi: 10.1007/s11748-021-01651-z
22. Lei C., Berra L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S., Hou L., Chen M., Chen W., Wang H., Zheng Q., Shen J., Jin Z., Chen T., Zhao R., Christie E., Sabbisetti V.S., Nordio F., Bonventre J.V., Xiong L., Zapol W.M. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198 (10): 1279-1287. doi: 10.1164/rccm.201710-2150OC
23. Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Мирошниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Серебрякова О.Н., Дзюман А.Н., Свирко Ю.С., Дымбрылова О.Н., Луговский В.А., Дьякова М.Л., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. Влияние доставки оксида азота на повреждение почек при моделировании искусственного кровообращения с циркуляторным арестом в эксперименте. Фундаментальная и клиническая медицина. 2023; 8 (3): 18-25. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25
24. Тё М.А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Козлов Б.Н. Влияние дозирования оксида азота на выраженность митохондриальной дисфункции почечной ткани при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023; 4: 176-184. doi: 10.21320/1818-474X-2023-4-176-184
25. Radovskiy A.M., Bautin A.E., Marichev A.O., Osovskikh V.V., Semenova N.Y., Artyukhina Z.E., Murashova L.A., Zinserling V.A. NO Addition during Gas Oxygenation Reduces Liver and Kidney Injury during Prolonged Cardiopulmonary Bypass. Pathophysiology. 2023; 30 (4): 484-504. doi: 10.3390/pathophysiology30040037
26. Vang S., Cochran P., Sebastian Domingo J., Krick S., Barnes J.W. The Glycobiology of Pulmonary Arterial Hypertension. Metabolites. 2022; 12 (4): 316. doi: 10.3390/metabol12040316
27. Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А., Иванов С.В., Сумин А.Н., Самородская И.В., Барбараш Л.С. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (2): 58-64. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-58-64
28. Elzein C., Urbas C., Hughes B., Li Y., Lefaiver C., Ilbawi M., Vricella L. Efficacy of Nitric Oxide Administration in Attenuating Ischemia/Reperfusion Injury During Neonatal Cardiopulmonary Bypass. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2020; 11 (4): 417-423. doi: 10.1177/2150135120911034
29. Eljezi V., Rochette L., Dualé C., Pereira B., Boby H., Constantin J.M. Inhaled nitric oxide before induction of anesthesia in patients with pulmonary hypertension. Ann Card Anaesth. 2021; 24 (4): 452-457. doi: 10.4103/aca.ACA_82_20
30. Toomasian J.M., Jeakle M.M.P., Langley M.W., Poling C.J., Lautner G., Lautner-Csorba O., Meyerhoff M.M., Carr B.J.D., Rojas-Pena A., Haft J.W., Bartlett R.H. Nitric Oxide Attenuates the Inflammatory Effects of Air During Extracorporeal Circulation. ASAIO J. 2020; 66 (7): 818-824. doi: 10.1097/MAT.0000000000001057
31. Mullin C.J., Ventetuolo C.E. Critical Care Management of the Patient with Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med. 2021; 42 (1): 155-165. doi: 10.1016/j.ccm.2020.11.009
32. Ignarro L.J. Nitric oxide is not just blowing in the wind. Br J Pharmacol. 2019; 176 (2): 131-134. doi: 10.1111/bph.14540
33. Linardi D., Mani R., Murari A., Dolci S., Mannino L., Decimo I., Tessari M., Martinazzi S., Gottin L., Luciani G.B., Faggian G., Rungtatscher A. Nitric Oxide in Selective Cerebral Perfusion Could Enhance Neuroprotection During Aortic Arch Surgery. Front Cardiovasc Med. 2022; 8: 772065. doi: 10.3389/fcvm.2021.772065
34. Kajimoto M., Nuri M., Sleasman J.R., Charette K.A.,

Nelson B.R., Portman M.A. Inhaled nitric oxide reduces injury and microglia activation in porcine hippocampus after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 161 (6): e485-e498. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.075

35. Старчина Ю.А., Гришина Д.А., Соколов Е.А., Парфенов В.А. Применение ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023; 15 (6): 64-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70

36. Miyazaki Y., Ichinose F. Nitric Oxide in Post-cardiac Arrest Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 75 (6): 508-515. doi: 10.1097/FJC.0000000000000765

37. Hinton M., Thliveris J.A., Hatch G.M., Dakshinamurti S. Nitric oxide augments signaling for contraction in hypoxic pulmonary arterial smooth muscle-Implications for hypoxic pulmonary hypertension. *Front Physiol.* 2023; 14: 1144574. doi: 10.3389/fphys.2023.1144574

REFERENCES

1. Infante T., Costa D., Napoli C. Novel Insights Regarding Nitric Oxide and Cardiovascular Diseases. *Angiology.* 2021; 72 (5): 411-425. doi: 10.1177/0003319720979243

2. Rebrova T.Yu., Podoksenov Yu.K., Afanasiev S.A., Kamenshchikov N.O., Korepanov V.A., Diakova M.L. Effects of nitric oxide on microviscosity and polarity of erythrocyte membranes in experiment. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2023; 43 (6): 101-107. doi: 10.18699/SSMJ20230612 (In Russian)

3. Koning N.J., Atasever B., Vonk A.B., Boer C. Changes in microcirculatory perfusion and oxygenation during cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28 (5): 1331-1340. doi: 10.1053/j.jvca.2013.04.009

4. Mader M.M., Czorlich P. The role of L-arginine metabolism in neurocritical care patients. *Neural Regen Res.* 2022; 17 (7): 1446-1453. doi: 10.4103/1673-5374.327331

5. Villarreal E.G., Aiello S., Evey L.W., Flores S., Loomba R.S. Effects of inhaled nitric oxide on haemodynamics and gas exchange in children after having undergone cardiac surgery utilising cardiopulmonary bypass. *Cardiol Young.* 2020; 30 (8): 1151-1156. doi: 10.1017/S1047951120001717

6. Maksimovich E.N., Pronko T.P., Guliy I.E., Snezhitsky V.A. The NO Level after Coronary Artery Bypass Graft under the Conditions of Artificial Circulation. *Health and Ecology Issues.* 2019; 62 (4): 48-52. doi: 10.51523/2708-6011.2019-16-4-9 (In Russian)

7. Ltaief Z., Ben-Hamouda N., Rancati V., Gunga Z., Marcucci C., Kirsch M., Liaudet L. Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass in Cardiovascular Surgery: Pathophysiology and Management in Critical Care. *J Clin Med.* 2022; 11 (21): 6407. doi: 10.3390/jcm11216407

8. Saha B.K., Burns S.L. The Story of Nitric Oxide, Sepsis and Methylene Blue: A Comprehensive Pathophysiologic Review. *Am J Med Sci.* 2020; 360 (4): 329-337. doi: 10.1016/j.amjms.2020.06.007

9. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z., Zuba-Surma E.K. 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; 10 (1): 48. doi: 1186/s40560-022-00639-y

10. Eriksson K.E., Eidhagen F., Liska J., Franco-Cereceda A., Lundberg J.O., Weitzberg E. Effects of inorganic nitrate on ischaemia-reperfusion injury after coronary artery bypass surgery: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth.* 2021; 127 (4): 547-555. doi: 10.1016/j.bja.2021.06.046

11. Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D., Shishin A.S., Pichugin V.V., Domnin S.E. Apparat ingalyatsionnoj terapii oksidom azota «Tianoks» i pervyj opyt ego klinicheskogo primeneniya v kardiokirurgii. In: *Materialy nauchno-obrazovatel'noj konferencii «Aktual'nye voprosy i innovacionnye tekhnologii v anesteziologii i reanimatologii»*, Sankt-Peterburg; 2018. p. 4-9. (In Russian)

12. Pichugin V.V., Vaidkhas K., Domnin S.E., Gamzaev A.B., Medvedev A.P., Chiginev V.A. The first experience of clinical application of a new device for inhalation NO-therapy in cardiac surgery. *Medical almanac.* 2018; 55 (4): 169-174. doi: 10.18699/SSMJ20230612 (In Russian)

13. Bautin A.E., Selemir V.D., Shafikova A.I., Afanasyeva K.Yu., Kurskova E.S., Etin V.L., Marichev A.O., Tashkhanov D.M., Rubinchik V.E., Kasherininov I.Yu., Morozov K.A., Nikiforov V.G., Biktasheva L.Z., Akhimov P.S., Buranov S.N., Karelin V.I., Shirshin A.S., Valueva Yu.V., Pichugin V.V. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. *Translational Medicine.* 2021; 8 (1): 38-50. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50 (In Russian)

14. Pichugin V.V., Derugina A.V., Domnin S.E., Shirshin A.S., Fedorov S.A., Buranov S.N., Jourko S.A., Ryazanov M.V., Danilova D.A., Brichkin Yu.D. Combined administration of nitric oxide and hydrogen into extracorporeal circuit of cardiopulmonary bypass as a method of organ protection during cardiac surgery. *Sovremennye tekhnologii v medicine.* 2023; 15 (5): 15-23. doi: 10.17691/stm2023.15.5.02 (In Russian)

15. Serebryansky K., Lee V. Evaluation of the clinical efficacy of inhaled nitric oxide synthesized from natural air in conditions of thoracic surgical intervention on the lung tissue. *Medical Alliance.* 2022; 10 (4): 27-32. doi: 10.36422/23076348-2022-10-4-27-32 (In Russian)

16. Gibbons K.S., Schlapbach L.J., Horton S.B., Long D.A., Beca J., Erickson S., Festa M., d'Udekem Y., Alphonso N., Winlaw D., Johnson K., Delzoppo C., van Loon K., Gannon B., Fookien J., Blumenthal A., Young P.J., Butt W., Schibler A.; NITRIC Study Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (ANZICS CTG), and the ANZICS Paediatric Study Group (PSG). Statistical analysis plan for the NITric oxide during cardiopulmonary bypass to improve Recovery in Infants with Congenital heart defects (NITRIC) trial. *Crit Care Resusc.* 2023; 23 (1): 47-58. doi: 10.51893/2021.1.OA4

17. 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; 9 (8): e19007. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19007

18. Pichugin V.V., Seyfedinov I.R., Ryazanov M.V., Domnin S.E., Gamzaev A.B., Chiginev V.A., Bober V.V., Medvedev A.P. New technology for the use of inhaled nitric oxide to protect the heart and lungs during operations with cardiopulmonary bypass. *Sovremennye tekhnologii v medicine* 2020; 12 (5): 28-36. doi: 10.17691/stm2020.12.5.03 (In Russian)

19. Abouzid M., Roshdy Y., Daniel J.M., Rzk F.M., Ismeal A.A.A., Hendawy M., Tanashat M., Elnagar M., Daoud N., Ramadan A. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023; 79 (11): 1425-1442. doi: 10.1007/s00228-023-03554-9

20. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Kozlov B.N. Perioperacionnoe kondicionirovanie oksidom azota dlya predotvrashcheniya obshchego pochechnogo povrezhdeniya pri kardiokirurgicheskikh vmeshatel'stvah. *Tomsk : NII kardiologii, Tomskij NIMC.* 2023. 28 p. (In Russian)

21. Nakane T., Esaki J., Ueda R., Honda M., Okabayashi H. Inhaled nitric oxide improves pulmonary hypertension and organ functions after adult heart valve surgeries. *Gen Thorac*

Cardiovasc Surg. 2021; 69 (12): 1519-1526. doi: 10.1007/s11748-021-01651-z

22. Lei C., Berra L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S., Hou L., Chen M., Chen W., Wang H., Zheng Q., Shen J., Jin Z., Chen T., Zhao R., Christie E., Sabbisetti V.S., Nordio F., Bonventre J.V., Xiong L., Zapol W.M. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198 (10): 1279-1287. doi: 10.1164/rccm.201710-2150OC

23. Boyko A.M., Kamenshchikov N.O., Miroshnichenko A.G., Podoksenov Yu.K., Serebryakova O.N., Dzyuman A.N., Svirko Yu.S., Dymbrylova O.N., Lugovskiy V.A., Diakova M.L., Panfilov D.S., Kozlov B.N. Influence of nitric oxide delivery on kidney damage in experimental model of cardiopulmonary bypass with circulatory arrest. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2023; 8 (3): 18-25. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25 (In Russian)

24. Tyo M.A., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Kozlov B.N. The effect of nitric oxide donation on the severity of mitochondrial disfunction to the renal tissue in cardiopulmonary bypass simulation: an experimental study. *Annals of Critical Care.* 2023; 4: 176-184. doi: 10.21320/1818-474X-2023-4-176-184 (In Russian)

25. Radovskiy A.M., Bautin A.E., Marichev A.O., Osovskikh V.V., Semenova N.Y., Artyukhina Z.E., Murashova L.A., Zinserling V.A. NO Addition during Gas Oxygenation Reduces Liver and Kidney Injury during Prolonged Cardiopulmonary Bypass. *Pathophysiology.* 2023; 30 (4): 484-504. doi: 10.3390/pathophysiology30040037

26. Vang S., Cochran P., Sebastian Domingo J., Krick S., Barnes J.W. The Glycobiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Metabolites.* 2022; 12 (4): 316. doi: 10.3390/metabo12040316

27. Barbarash O.L., Zhidkova I.I., Shibanova I.A., Ivanov S.V., Sumin A.N., Samorodskaya I.V., Barbarash L.S. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019; 18 (2): 58-64. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-58-64 (In Russian)

28. Elzein C., Urbas C., Hughes B., Li Y., Lefaiver C., Ilbawi M., Vricella L. Efficacy of Nitric Oxide Administration in Attenuating Ischemia/Reperfusion Injury During Neonatal

Cardiopulmonary Bypass. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2020; 11 (4): 417-423. doi: 10.1177/2150135120911034

29. Eljezi V., Rochette L., Dualé C., Pereira B., Boby H., Constantin J.M. Inhaled nitric oxide before induction of anesthesia in patients with pulmonary hypertension. *Ann Card Anaesth.* 2021; 24 (4): 452-457. doi: 10.4103/aca.ACA_82_20

30. Toomasian J.M., Jeakle M.M.P., Langley M.W., Poling C.J., Lautner G., Lautner-Csorba O., Meyerhoff M.M., Carr B.J.D., Rojas-Pena A., Haft J.W., Bartlett R.H. Nitric Oxide Attenuates the Inflammatory Effects of Air During Extracorporeal Circulation. *ASAIO J.* 2020; 66 (7): 818-824. doi: 10.1097/MAT.0000000000001057

31. Mullin C.J., Ventetuolo C.E. Critical Care Management of the Patient with Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med.* 2021; 42 (1): 155-165. doi: 10.1016/j.ccm.2020.11.009

32. Ignarro L.J. Nitric oxide is not just blowing in the wind. *Br J Pharmacol.* 2019; 176 (2): 131-134. doi: 10.1111/bph.14540

33. Linardi D., Mani R., Murari A., Dolci S., Mannino L., Decimo I., Tessari M., Martinazzi S., Gottin L., Luciani G.B., Faggian G., Rungtatscher A. Nitric Oxide in Selective Cerebral Perfusion Could Enhance Neuroprotection During Aortic Arch Surgery. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 8: 772065. doi: 10.3389/fcvm.2021.772065

34. Kajimoto M., Nuri M., Sleasman J.R., Charette K.A., Nelson B.R., Portman M.A. Inhaled nitric oxide reduces injury and microglia activation in porcine hippocampus after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 161 (6): e485-e498. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.075

35. Starchina Y.A., Grishina D.A., Sokolov E.A., Parfenov V.A. The use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with moderate cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023; 15 (6): 64-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70 (In Russian)

36. Miyazaki Y., Ichinose F. Nitric Oxide in Post-cardiac Arrest Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 75 (6): 508-515. doi: 10.1097/FJC.0000000000000765

37. Hinton M., Thliveris J.A., Hatch G.M., Dakshinamurti S. Nitric oxide augments signaling for contraction in hypoxic pulmonary arterial smooth muscle-Implications for hypoxic pulmonary hypertension. *Front Physiol.* 2023; 14: 1144574. doi: 10.3389/fphys.2023.1144574

Для цитирования: Михайлова А.А., Ивкин А.А., Григорьев Е.В. Перспективы применения ингаляционного оксида азота с целью органопroteкции при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения: аналитический обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(4S): 217-229. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-217-229

To cite: Mikhailova A.A., Ivkin A.A., Grigoriev E.V. Perspectives on using inhaled nitric oxide and its organ protection features in cardiovascular surgeries with cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(4S): 217-229. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-217-229