



ОКСИД АЗОТА В ДЕТСКОЙ КАРДИОХИРУРГИИ: ТЕКУЩАЯ ПАРАДИГМА И ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

А.С. Царькова¹, О.А. Егунов¹, Ю.К. Подоксенов¹, Н.О. Каменщиков^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

• В представленной публикации освещаются патофизиологические аспекты синдрома полиорганной недостаточности, ассоциированного с кардиохирургической коррекцией врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения, а также анализируются современные показания и особенности применения ингаляционного оксида азота у детей.

Резюме

Врожденные пороки сердца остаются ведущей причиной младенческой смертности. Полиорганная недостаточность, развивающаяся вследствие ишемически-реперфузионного повреждения и системного воспаления при искусственном кровообращении, определяет неблагоприятные исходы операций. Одним из ключевых звеньев этих процессов является периоперационный дефицит оксида азота (NO). Традиционно ингаляционный NO применяется при легочной гипертензии и гипоксемии у новорожденных. Однако его плейотропные эффекты – вазодилатация, ингибирование агрегации тромбоцитов, стабилизация эндотелия и антиоксидантное действие – обосновывают расширение показаний. В данном обзоре анализируются современные аспекты применения NO в детской кардиохирургии: физиологические основы, текущие показания, а также причины неэффективности терапии. Особое внимание уделяется новым направлениям – интраоперационной органопротекции при искусственном кровообращении. Противоречивость данных и отсутствие единых рекомендаций обуславливают необходимость проведения дальнейших исследований для включения NO в протоколы анестезиологического пособия для улучшения исходов у детей с врожденными пороками сердца.

Ключевые слова

Оксид азота • Врожденные пороки сердца • Кардиохирургия • Искусственное кровообращение • Органопротекция • Легочная гипертензия

Поступила в редакцию: 02.03.2026; поступила после доработки: 09.04.2026; принята к печати: 19.04.2026

NITRIC OXIDE IN PEDIATRIC CARDIAC SURGERY: CURRENT PARADIGM AND POSSIBILITIES FOR EXPANDING INDICATIONS

A.S. Tsarkova¹, O.A. Egunov¹, Yu.K. Podoksenov¹, N.O. Kamenshchikov^{1,2}

¹ Research Institute of Cardiology – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, 111A Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; ² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, Russian Federation, 634050

Highlights

• The presented publication highlights the pathophysiological aspects of multiple organ failure syndrome associated with cardiac surgical correction of congenital heart diseases in conditions of artificial circulation, as well as analyzes current indications and features of the use of inhaled nitric oxide in children.

Для корреспонденции: Анастасия Сергеевна Царькова, anst_tsarkova@vk.com; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Corresponding author: Anastasia S. Tsarkova, anst_tsarkova@vk.com; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Abstract

Congenital heart diseases remain the leading cause of infant mortality. Multiple organ failure, which develops as a result of ischemic reperfusion injury and systemic inflammation during artificial blood circulation, determines the unfavorable outcomes of operations. The key link in these processes is the deficiency of nitric oxide (NO). Traditionally, inhaled NO is used for pulmonary hypertension and hypoxemia in newborns. However, its pleiotropic effects – vasodilation, inhibition of platelet aggregation, stabilization of the endothelium and antioxidant effect – justify the expansion of indications. This review analyzes the current aspects of the use of NO in pediatric cardiac surgery: the physiological basis, current indications, as well as the causes of treatment failures. Special attention is paid to new directions – intraoperative organoprotection with artificial blood circulation. Despite the inconsistency of the data and the lack of uniform recommendations, the accumulated evidence points to the prospects of including nitric oxide in the protocols of anesthetic aids to improve outcomes in children with congenital heart diseases.

Keywords

Nitric oxide • Congenital heart diseases • Children • Cardiac surgery • Cardiopulmonary bypass • Organ protection • Pulmonary hypertension

Received: 02.03.2026; received in revised form: 09.04.2026; accepted: 19.04.2026

Список сокращений

ВПС – врожденные пороки сердца	ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорожденных
ИК – искусственное кровообращение	РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ЛГ – легочная гипертензия	цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление	MetHb – метгемоблогин
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром	NO – оксид азота
ПЖ – правый желудочек	NOS – синтаза оксида азота

Введение

Распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) является значимой медико-социальной проблемой. ВПС занимают лидирующую позицию среди всех врожденных аномалий развития и являются одной из ведущих причин младенческой смертности в развитых странах [1, 2]. По данным крупных регистров, распространенность ВПС составляет 8–12 случаев на 1 000 живорожденных, при этом примерно у 2–3 из 1 000 новорожденных порок является критическим, требующим вмешательства в первый год жизни [3]. Наиболее часто встречающимися критическими ВПС являются транспозиция магистральных артерий, тетрада Фалло, синдром гипоплазии левых отделов сердца, коарктация аорты и тотальный аномальный дренаж легочных вен [4].

Успешность кардиохирургического вмешательства определяется совокупностью факторов. К анестезиологическим факторам относятся: глубокая миорелаксация и аналгезия, оптимизация водно-электролитного баланса и гемодинамики, качественное обеспечение перфузии тканей, поддержание адекватной антикоагуляции, гомеостаза, применение стратегий защиты миокарда и головного мозга (использование кардиopleгии и гипотермии), а так-

же институциональная культура, мультидисциплинарный подход, материально-техническое оснащение, опыт и стандартизация центра [5, 6].

Несмотря на развитие кардиохирургии и улучшение качества оказываемой медицинской помощи, полиорганная недостаточность остается основной причиной осложнений и смертности в послеоперационном периоде [7]. У пациентов с послеоперационной органной дисфункцией увеличивается общая частота осложнений, вероятность летального исхода, продолжительность пребывания в стационаре, затраты на лечение и реабилитацию. В настоящее время не существует фармакологических технологий или немедикаментозных вмешательств, которые могли бы смягчить последствия полиорганной дисфункции и улучшить результаты кардиохирургических вмешательств. Важным является определение факторов, которые запускают или опосредуют реализацию органопротективного фенотипа во время кардиохирургических вмешательств.

Одним из способов органопротекции может рассматриваться применение оксида азота (NO). NO широко используется в клинической практике, а побочные эффекты его воздействия известны, предсказуемы, обратимы и относительно редки.

Последние исследования показывают результаты, подтверждающие его органопротективные эффекты [8–12, 36], однако данные остаются противоречивыми. Вопросы практического применения NO все еще открыты, подчеркивая необходимость доказательного подхода, с учетом индивидуальных особенностей пациентов и пересмотра текущих показаний к проведению терапии. Учитывая высокую эффективность NO-терапии во взрослой кардиохирургии, его применение в хирургии ВПС является перспективным направлением [13]. Реализация терапии NO у педиатрической когорты предполагает технические особенности и требует коррекции уже имеющихся протоколов.

Целью данного обзора является анализ текущего состояния клинического использования NO в детской кардиохирургии, а также рассмотрение возможности расширения показаний для его применения.

Физиологические эффекты

NO представляет собой растворимый в воде и жирах бесцветный газ с уникальными физиологическими свойствами. В химическом отношении NO представляет собой маленькую липофильную молекулу, состоящую из одного атома азота и одного атома кислорода и имеющую непарный электрон, что превращает ее в высокореактивный радикал, свободно проникающий через биологические мембраны и легко вступающий в реакции с другими соединениями.

Основные механизмы его влияния включают регуляцию сосудистого тонуса посредством индукции вазодилатации, коррекцию локальной гемодинамики, включая микроциркуляторный кровоток, а также кардиопротективные эффекты, связанные с подавлением оксидативного стресса. Прямое воздействие NO на каскад коагуляции, стабилизацию эндотелиального барьера и нейтрализацию активных форм кислорода демонстрирует его мультиформальность в поддержании гомеостаза. Данные свойства, подтвержденные экспериментальными и клиническими исследованиями, обуславливают его терапевтическую ценность для оптимизации клинических исходов в кардиохирургии.

Единицей концентрации газа, выбранной для этой оценки, является миллионная доля (ppm), которая определяется как количество фракции вещества в микромолях на моль (мкмоль/моль).

В организме человека происходит постоянный цикл трансформаций NO: молекула окисляется до нитрит-иона (NO_2^-), который, в свою очередь, переходит в нитрат-ион (NO_3^-). Далее из нитрата через промежуточное образование нитрита происходит восстановление NO. Все участники этого метаболического цикла обладают выраженной биологической и физиологической активностью, выполняя, в частности, функции регуляторов сердечно-сосуди-

стой системы [14]. Период полураспада NO в крови человека составляет от 0,02 до 1,8 мс [15]. Как показывают эксперименты *in vitro*, уже через 15 минут после контакта NO с кровью человека фиксируется образование нитритов и нитратов в пропорции 1:5 [16, 17]. Динамика метаболизма NO в крови была продемонстрирована методом радиоизотопного мечения NO по атому азота (^{15}NO). Исследования подтвердили, что ^{15}NO окисляется до обеих форм, однако преобладающим конечным продуктом является нитрат [16]. В процессе превращения в нитрит и нитрат NO активно связывается с ионами железа, входящими в состав гемопroteинов. При этом скорость реакции NO с гемом гемоглобина в 5–6 раз выше скорости его связывания с O_2 . Кроме того, NO способен взаимодействовать с оксигемоглобином, что приводит к образованию метгемоглобина (MetHb) и нитрата [18]. В основе защитного действия NO лежат фундаментальные молекулярные механизмы, главным из которых является активация растворимой гуанилатциклазы и последующее увеличение внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Данный сигнальный каскад опосредует множество физиологических ответов, обеспечивающих протекцию органов-мишеней, наиболее уязвимых в условиях кардиохирургической агрессии [19, 20].

Степень насыщения гемоглобина кислородом выступает ключевым фактором, определяющим пути метаболизма NO. В артериальной крови (сатурация 94–99%) окисление NO ведет к преимущественному образованию нитрата и метгемоглобина при незначительном синтезе нитрозогемоглобина. В венозной крови, с более низким уровнем оксигенации (36–85%), метаболический профиль смещается: образование нитрата подавляется, а уровень HbFe(III)NO повышается [17].

Концентрации NO, нитрита и нитрата не являются равнозначными показателями. Общий пул циркулирующих NO_x (нитрит/нитрат) формируется двумя путями: эндогенным (в ходе метаболизма NO) и экзогенным (абсорбция пищевых нитратов и нитритов) [17]. Уровень NO_x в кровотоке отражает совокупный результат ряда динамических процессов: скорости экскреции нитрита и нитрата, интенсивности синтеза и окисления эндогенного NO, редокс-превращений нитрит/нитрат, а также алиментарного поступления этих соединений. Гомеостаз NO в организме поддерживается как за счет ферментативной активности NO-синтаз (NOS), так и посредством неэнзиматического восстановления нитрита в кислой среде желудка.

Различают три изоформы NO-синтаз. Конститутивные формы – эндотелиальная и нейрональная – функционируют в цитозоле, являются Ca^{2+} /кальмодулин-зависимыми и продуцируют NO короткими импульсами в ответ на рецептор-опосредованную

стимуляцию. Третья изоформа, индуцибельная NOS (iNOS), экспрессируется факультативно в макрофагах, эндотелиоцитах и других клетках под действием эндотоксинов, провоспалительных цитокинов и иных стимулов. Ключевыми особенностями iNOS являются ее способность к длительному синтезу NO и независимость от кофактора Ca^{2+} /кальмодулин. Экспрессия данной изоформы подавляется глюкокортикоидами [21].

Эндотелиальная изоформа NO-синтазы (eNOS) локализуется преимущественно в сосудистом эндотелии, где она продуцирует NO в количествах, достаточных для регуляции сосудистого тонуса и ряда других физиологических процессов [22]. Необходимым условием активации eNOS служит образование комплекса кальция с кальмодулином, которое происходит при повышении внутриклеточного уровня Ca^{2+} . При снижении концентрации Ca^{2+} активность фермента резко падает, и продукция NO становится минимальной. В физиологических условиях eNOS обеспечивает быстрый, но кратковременный выброс NO. Помимо эндотелия, eNOS обнаружена в тромбоцитах человека, где ее активация происходит в момент агрегации, что способствует ограничению роста тромба *in vivo* [23, 24]. Анти-тромботические свойства сосудистой стенки могут также обуславливаться синергичным действием NO и простагличина. Исследования М. Radomski с соавт. продемонстрировали, что их совместный эффект в тромбоцитах предотвращает локальный вазоспазм и тромбообразование в зоне активации коагуляционного каскада [24].

Ингаляционный NO диффундирует через альвеоларно-капиллярную мембрану в гладкомышечные клетки сосудов, активирует гуанилатциклазу и повышает уровень цГМФ, что приводит к вазодилатации. В крови NO связывается с оксигемоглобином (HbO_2), образуя метгемоглобин (MetHb) и нитрат (NO_3^-), или с дезоксигемоглобином, образуя нитрозогемоглобин. Метгемоглобинредуктаза восстанавливает MetHb обратно до Hb. Также NO может образовывать нитрозильные комплексы с другими белками, оказывая системные цитопротективные эффекты (подавление апоптоза, воспаления, агрегации тромбоцитов) (рис. 1).

Текущая парадигма применения NO

Одной из самых распространенных респираторных патологий в педиатрической практике, при которой показано применение ингаляционного NO, является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Патогенез ОРДС характеризуется нарастанием внутрилегочного шунтирования крови в обход гиповентилируемых участков легких, а также повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС).

Использование ингаляционного NO у новорожденных базируется на селективной вазодилата-

ции легочного сосудистого русла без изменения системного артериального давления, что приводит к улучшению системной оксигенации. В основе лабильной гипоксемии лежит резкое возрастание ЛСС, влекущее за собой увеличение фракции шунтируемой крови. Применение ингаляционного NO у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией (ПЛГН) признано эффективным и безопасным по результатам многочисленных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Отбор пациентов в этих исследованиях проводился на основе различных критериев, однако чаще всего пороговым значением служил индекс оксигенации выше 25% [25].

Среди множества вазодилаторов лишь NO обладает доказанной в крупных РКИ эффективностью и безопасностью при применении у новорожденных, табл. 1 [26, 27].

Первые работы, демонстрирующие улучшение оксигенации крови на фоне ингаляционного NO у доношенных новорожденных с ПЛГН, появились более трех десятилетий назад. В настоящее время NO широко используется в неонатальной реанимации при различных критических состояниях [28, 29]. Результаты последующих масштабных РКИ послужили основанием для одобрения Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 1999 г. применения NO для терапии острой гипоксемической дыхательной недостаточности, ассоциированной с легочной гипертензией (ЛГ), у новорожденных старше 34 недель гестации [30–32]. В настоящее время ингаляционный NO применяется для лечения ЛГ, а также используется как спасительная терапия у пациентов с ОРДС и в более старшей возрастной группе. В 21% случаев ОРДС у педиатрических пациентов развивается острая правожелудочковая (ПЖ) недостаточность. Снижая ЛСС, NO может улучшать вентиляционно-перфузионные отношения, уменьшать выраженность гипоксемии при ОРДС, а также профилактировать ПЖ-недостаточность.

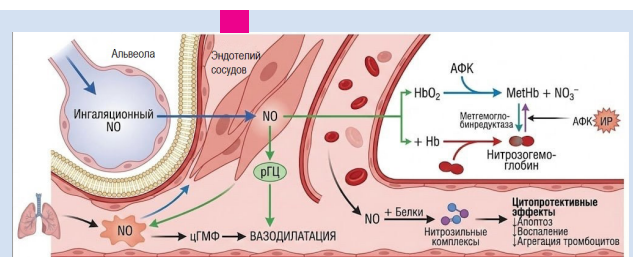


Рисунок 1. Схема метаболизма и основных эффектов экзогенного ингаляционного NO

Примечание: АФК – активные формы кислорода; ИР – ишемия-реперфузия; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; MetHb – метгемоглобин; NO – оксид азота.

Figure 1. The scheme of metabolism and the main effects of exogenous inhaled NO

Note: cGMP – cyclic guanosine monophosphate; I/R – ischemia-reperfusion; MetHb – methemoglobin; NO – nitric oxide; ROS – reactive oxygen species; sGC – soluble guanylate cyclase.

Таблица 1. Сравнительная характеристика вазодилаторов малого круга кровообращения
Table 1. Comparative characteristics of vasodilators of the pulmonary circulation

Параметр / Parameter	Ингаляционный оксид азота / Inhaled nitric oxide (iNO)	Ингибиторы ФДЭ-3 типа / PDE-3 inhibitors	Ингибиторы ФДЭ-5 типа / PDE-5 inhibitors	Простагландины (простаноиды) / Prostaglandins (prostanoids)	ARE / ERA	Доноры/прекурсоры NO / NO donors/precursors
Препараты, доступные для клинического применения / Drugs available for clinical use	iNO (INOmax®, NoxBOX®, «ТИАНОКС»)	Милринон / Milrinone	Силденафил, Тадалафил / Sildenafil, Tadalafil	Энопростенол, Илопрост, Трепростинил / Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil	Бозентан, Мацитентан, Амбрисентан / Bosentan, Macitentan, Ambrisentan	Нитропруссид натрия, Нитроглицерин, Изосорбид динитрат / Sodium nitroprusside, Nitroglycerin, Isosorbide dinitrate
Механизм действия / Mechanism of action	Активация растворимой гуанилатциклазы → ↑cГМФ → вазодилатация гладкой мускулатуры легочных сосудов; быстрая инактивация Hb в крови / Activation of soluble guanylate cyclase → ↑cGMP → vasodilation of pulmonary vascular smooth muscle; rapid inactivation by Hb in blood	Ингибирование ФДЭ-3 → ↑cАМФ; положительный инотропный эффект + вазодилатация / PDE-3 inhibition → ↑cAMP; positive inotropic effect + vasodilation	Ингибирование ФДЭ-5 → ↑cГМФ → пролонгирование действия эндотенного NO и простаглицлина / PDE-5 inhibition → ↑cGMP → prolongation of action of endogenous NO and prostacyclin / PDE-5 inhibition → ↑cGMP → prolongation of action of endogenous NO and prostacyclin	Агонизм к рецепторам IP → ↑cАМФ → вазодилатация и антипролиферативное действие / Agonism at IP receptors → ↑cAMP → vasodilation and antiproliferative effect of vasosconstriction, remodelling and proliferation; ↑ clearance of ET-1	Блокада рецепторов эндотелина-1 → устранение вазоконстрикции, ремоделирования и пролиферации; ↑клизренса ET-1 / Blockade of endothelin-1 receptors → elimination of vasosconstriction, remodelling and proliferation; ↑ clearance of ET-1	Нитропруссид: эндотелий независимое высвобождение NO → ↑cГМФ. Нитраты: образование NO через сульфгидрильные группы → ↑cГМФ в гладкой мускулатуре. Эффект зависит от дозы / Nitroprusside: endothelium-independent NO release → ↑cGMP. Nitrates: NO formation via sulphydryl groups → ↑cGMP in smooth muscle. Dose-dependent effect
Путь введения (режимы) / Route of administration (regimens)	Ингаляционно (через контур ИВЛ или маску) / Inhaled (via ventilator circuit or mask)	Ингаляционно (off-label, через небулайзер ИВЛ) или в/в инфузия непрерывная / Inhaled (off-label, via ventilator nebuliser) or continuous i.v. infusion	Перорально, в/в (силденафил – off-label в/в в педиатрии); ингаляционно (экспериментально) / Oral, i.v. (sildenafil – off-label i.v. in paediatrics); inhaled (experimental)	Энопростенол: в/в непрерывно. Илопрост: ингаляционно (небулайзер), в/в. Трепростинил: в/в, ингаляционно, перорально / Epoprostenol: continuous i.v. Iloprost: inhaled (nebuliser), i.v. Treprostinil: i.v., inhaled, oral	Перорально / Oral	Нитропруссид: исключительно в/в. Нитроглицерин: в/в, субингивально, трансдермально. Изосорбид динитрат: субингивально, перорально / Nitroprusside: i.v. only. Nitroglycerin: i.v., sublingual, transdermal. Isosorbide dinitrate: sublingual, oral
Управляемость терапии / Manageability of therapy	Высокая. Начало действия – секунды. Титрование пошаговое. При отмене – риск рикошетной ЛП (постепенное снижение до 1 ppm с переходом на пероральную поддерживающую терапию) / High. Onset – seconds. Stepwise titration. On withdrawal – risk of rebound PH (gradual decrease to 1 ppm with transition to oral maintenance therapy)	Умеренная (в/в). Ингаляционный – более управляем. Т½ – 1,5–2,3 ч. Риск гипотонии при в/в. Титрование постепенное / Moderate (i.v.). Inhaled – more manageable. Т½ 1.5–2.3 h. Risk of hypotension with i.v. Gradual titration	Умеренная. Пероральная форма – медленное начало (30–60 мин). В/в – более управляема. Т½: силденафил ~4 ч, тадалафил ~18 ч (у детей варьирует). Риск рикошета при резкой отмене / Moderate. Oral – slow onset (30–60 min). I.V. – more controllable. Т½: sildenafil ~4 h, tadalafil ~18 h (varies in children). Risk of rebound on abrupt withdrawal	Энопростенол: высокая (в/в, Т½ = 2–3 мин). Илопрост инг.: умеренная (Т½ = 20–30 мин; нужно 6–9 ингаляций/сут). Трепростинил: умеренная. Риск рикошетной ЛП при внезапной отмене / Epoprostenol: high (i.v., Т½ 2–3 min). Iloprost inhaled: moderate (Т½ 20–30 min; requires 6–9 inhalations/day). Treprostinil: moderate. Risk of rebound PH on sudden withdrawal	Низкая. Эффект нарастает постепенно – недели. Т½ бозентан ~5 ч; тканевой эффект продолжительный. Без острого рикошета при отмене. Не пригодны для острых кризов / Low. Effect builds gradually over weeks. Т½ bosentan ~5 h; prolonged tissue effect. No acute rebound on withdrawal. Not suitable for acute crises	Очень высокая. Нитропруссид: Т½ < 2 мин, начало действия 1–2 мин – максимальная управляемость. Нитроглицерин: быстрый при в/в. При отмене нитропруссида риск рикошетной гипертензии / Very high. Nitroprusside: Т½ < 2 min, onset 1–2 min, maximal controllability. Nitroglycerin: rapid with i.v. On nitroprusside withdrawal – risk of rebound hypertension
Селективность к малому кругу / Влияние на БКК / Selectivity for pulmonary circulation / Effect on systemic circulation	Высокая селективность при ингаляции: действует только в вентилируемых зонах; минимальное системное влияние (инактивируется Hb). Улучшение V/Q / High selectivity when inhaled: acts only in ventilated areas; minimal systemic effect (inactivated by Hb). Improves V/Q	Неселективен: выраженное системное вазодилатирующее действие при в/в → гипотензия. Ингаляционный – более селективен, меньше эпизодов гипотензии / Non-selective; pronounced systemic vasodilation with i.v. → hypotension. Inhaled – more selective, fewer hypotensive episodes	Преимущественная селективность к ЛСС (ФДЭ-5 больше в легких), но дозозависимое снижение ОПСС / Predominant selectivity for PVR (PDE-5 more in lungs), but dose-dependent reduction in SVR	Умеренная при ингаляции (иллопрост, трепростинил). В/в энопростенол – неселективен: снижение АД, ухудшение V/Q / Moderate with inhalation (iloprost, treprostinil). I.V. epoprostenol – non-selective: reduces BP, worsens V/Q	Неселективные; системная гипотензия возможна, клинически выражена при сочетании с другими вазодилаторами / Non-selective; systemic hypotension possible; clinically pronounced when combined with other vasodilators	Неселективные: выраженное расширение как малого, так и большого круга. Снижение ОПСС и ЛСС в равной мере / Non-selective; dilation of both pulmonary and systemic circulation. Reduces SVR and PVR equally
Выраженность и быстрота наступления эффекта / Magnitude and speed of onset	Быстрый (секунды–минуты). Выраженное снижение ЛСС и сДЛА без снижения АД / Rapid (seconds–minutes). Marked reduction in PVR and mPAP without lowering BP	Быстрый при в/в (мин). Ингаляционный – минуты. Умеренное снижение сДЛА + инотропный эффект / Rapid with i.v. (min). Inhaled – minutes. Moderate reduction in mPAP + inotropic effect	Медленный пероральный (30–60 мин), быстрый в/в. Умеренное снижение ЛСС / Slow oral (30–60 min), rapid i.v. Moderate reduction in PVR	Илопрост ингаляционно.: быстрый (мин), кратковременный (20–30 мин). Энопростенол в/в: быстрый (мин). Трепростинил: медленный. Выраженный эффект при тяжелой ЛП / Iloprost inhaled: rapid (min), short-lasting (20–30 min). Epoprostenol i.v.: rapid (min). Treprostinil: slower. Marked effect in severe PH	Медленный (дни–недели). Умеренный / Slow (days–weeks). Moderate.	Очень быстрый (нитропруссид – 1–2 мин). Мощное снижение ЛСС и ОПСС / Very rapid (nitroprusside – 1–2 min). Potent reduction in PVR and SVR
Противопоказания / Contraindications	Тяжелая дисфункция ЛЖ (риск отека легких), меттемоглобинемия ≥ 5%; совместное применение с ФДЭ-5i (усиление гипотензии) / Severe LV dysfunction (risk of pulmonary oedema); methaemoglobinaemia ≥ 5%; concomitant use with PDE-5i (potentiation of hypotension)	Тяжелая гипотензия; выраженная гиперτροφическая obstructивная кардиомиопатия; почечная/печеночная недостаточность (коррекция дозы). ТП/ФЖ в анамнезе / Severe hypotension; marked hypertrophic obstructive cardiomyopathy; renal/hepatic failure (dose adjustment); history of AF/VF	Одновременный прием нитратов (риск тяжелой гипотензии); тяжелая дисфункция ЛЖ. Повышение ВЧД. Ретинопатия / Concomitant nitrates (risk of severe hypotension); severe LV dysfunction; elevated ICP; retinopathy	Тяжелая системная гипотензия; острый ИМ; легочно-венозная ЛП; ТЭЛА без верификации; непереносимость простаноидов / Severe systemic hypotension; acute MI; pulmonary–venous PH; PE without verification; intolerance to prostanoids	Беременность; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая анемия / Pregnancy; severe hepatic failure; severe anaemia	Нитропруссид: интоксикация цианидами в анамнезе; тяжелая печеночная/почечная недостаточность ; ↑ВЧД; гиповолемия. Нитраты: закрытоугольная глаукома; совместный прием с ФДЭ-5. / Nitroprusside: cyanide toxicity history; severe hepatic/renal failure; elevated ICP; hypovolaemia. Nitrates: narrow-angle glaucoma; concomitant PDE-5i
Период применения / Period of use	Преимущественно интра- и постоперационный (при ИК – в оксигенатор или после отлучения от ИК). Предоперационно – диагностика реактивности ЛСС / Mainly intra- and postoperative (during CPB – into oxugenator or after weaning from CPB). Preoperative – reactivity testing of PVR	Преимущественно интраоперационно (инг. – перед отлучением от ИК) и в ранний постоперационный период (в/в в ОРИТ) / Mainly intra-operative (inhaled – before weaning from CPB) and early postoperative (i.v. in ICU)	Послеоперационный период (в т.ч. длительно в ОРИТ, перевод на постоянную терапию). Предоперационно – при хронической ЛАГ. В/в силденафил – интраоперационно (off-label) / Postoperative period (including long-term in ICU, transition to chronic therapy). Preoperative – for chronic PH. I.V. sildenafil – intraoperative (off-label)	Инг. иллопрост: интра- и послеоперационный период. В/в энопростенол/трепростинил: хронической ЛАГ (до и после операции). Предоперационная подготовка тяжелых больных с ЛАГ / Inhaled iloprost: intra- and postoperative. I.V. epoprostenol/treprostinil: chronic PH (before and after surgery). Preoperative preparation of severe PH patients	Нитропруссид: интра- и ранний послеоперационный период (ОРИТ). Нитроглицерин: интра- и послеоперационный период. / Nitroprusside: intra- and early postoperative (ICU). Nitroglycerin: intra- and postoperative	

Примечание: АД – артериальное давление; БКК – большой круг кровообращения; ВЧД – внутрисердечное давление; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение; ИМ – инфаркт миокарда; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛП – легочная гипертензия; ЛЖ – левый желудочек; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; сДЛА – среднее давление в легочной артерии; ТП – трепанание преосерий; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ФДЭ – фосфодиэстераза; ФЖ – фибрилляция желудочков; cАМФ – циклический аденозинмонофосфат; cГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; ARE – антагонисты рецепторов эндотелина; Hb – гемоглобин; iNO – ингаляционный оксид азота; NO – оксид азота; V/Q – вентилиционно-перфузионное соотношение.

Note: AF – atrial flutter; BP – blood pressure; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; CPB – cardiopulmonary bypass; ERA – endothelin receptor antagonists; Hb – hemoglobin; ICP – intracranial pressure; ICU – intensive care unit; iNO – inhaled nitric oxide; LV – left ventricle; MI – myocardial infarction; mPAP – mean pulmonary artery pressure; NO – nitric oxide; PH – pulmonary hypertension; PVR – pulmonary vascular resistance; SVR – systemic vascular resistance; V/Q – ventilation/perfusion ratio; VF – ventricular fibrillation.

Ингаляционная терапия экзогенным NO осуществляется параллельно с проведением традиционной или высокочастотной вентиляции легких. Показанием к ее началу является фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) свыше 50% при подтвержденной эхокардиографически ЛГ. Инициальная концентрация NO составляет 20 ppm с возможностью увеличения до 40 ppm. При положительной динамике (рост оксигенации, снижение давления в легочной артерии) дозу NO редуцируют в течение 3–4 суток до 5 ppm с последующей полной отменой [33]. При ПЛГН клиническим эффектом NO является улучшение артериальной оксигенации, системной гемодинамики и снижение потребности в экстракорпоральной мембранной оксигенации [34].

В кардиологической практике, особенно в предоперационном периоде у детей с ВПС, сопровождающимися повышенным ЛСС, ингаляционный NO используется в качестве вазодилатора для проведения острой вазореактивной пробы [35]. Наличие ЛГ у кардиологических пациентов ассоциировано с повышением частоты интра- и послеоперационных осложнений, а также с ростом летальности. Применение NO в этой группе направлено на профилактику и коррекцию ПЖ недостаточности и кардиогенного шока, улучшение сократимости ПЖ, снижение риска его дисфункции и повышение выживаемости, в том числе у пациентов после трансплантации сердца [37]. Значимым гемодинамическим ответом, позволяющим прогнозировать операбельность и благоприятное течение послеоперационного периода, является снижение среднего давления в легочной артерии на ≥ 10 мм рт. ст. (до ≤ 40 мм рт. ст.) при условии сохранения сердечного выброса и стабильности системного артериального давления.

Сложности и ограничения применения NO (рис. 2)

Сложность дозирования у детей

В настоящее время накоплен большой пул экспериментальных и клинических исследований, показывающих эффективность NO-терапии для снижения органной дисфункции и улучшения исходов в кардиохирургии [39, 41, 43]. Несмотря на огромную фундаментальную базу и богатый опыт ежедневного применения NO, его рутинное применение для периоперационной органопroteкции протекции в детской кардиохирургии остается ограниченным. Проведенные к настоящему времени клинические исследования показывают явную положительную тенденцию в применении NO, но не позволяют сделать однозначные выводы о его эффективности в значительном улучшении исходов [38]. Это может быть связано с комбинацией факторов, в частности, ни одно исследование не выявило целевую когорту пациентов-респондеров для применения NO в данном контексте.

Введение NO детям требует прецизионного дозирования, что сопровождается определенными сложностями. Для поддержания оптимальных концентраций NO во вдыхаемой газовой смеси необходимы сложные системы доставки. Кроме того, возможная изменчивость реакции пациентов требует постоянного мониторинга и корректировки параметров. Прежде всего, остаются опасения по поводу долгосрочных эффектов терапии NO у таких уязвимых групп, как новорожденные, что требует непрерывных исследований и наблюдений [40].

Основной путь инактивации NO в организме – его связывание с оксигемоглобином с образованием MetHb и нитрата. MetHb не способен переносить кислород, а его повышенный уровень ($> 5\text{--}10\%$) приводит к функциональной анемии и тканевой гипоксии. Риск метгемоглобинемии повышается при использовании высоких доз NO (> 40 ppm), длительной инсuffляции, а также у пациентов с дефицитом фермента метгемоглобинредуктазы [42]. Обязательным является регулярный мониторинг уровня MetHb (каждые 12–24 часа при стабильном состоянии).

Образование диоксида азота (NO_2): NO в баллоне или в дыхательном контуре может окисляться кислородом с образованием NO_2 , который является мощным раздражителем дыхательных путей и может вызывать химический пневмонит и отек легких в высоких концентрациях. Риск повышается при использовании высоких концентраций кислорода. Современные системы доставки NO оснащены мониторами, измеряющими концентрацию NO_2 в дыхательной смеси, которая не должна превышать 1–2 ppm.

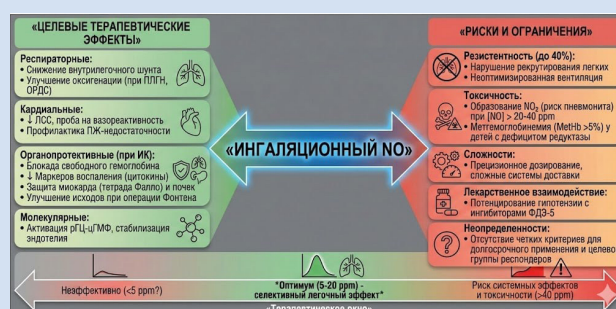


Рисунок 2. Терапевтическое окно ингаляционного NO в педиатрической практике: соотношение целевых и побочных эффектов

Примечание: ИК – искусственное кровообращение; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ПЖ – правый желудочек; ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорожденных; rGC – растворимая гуанилатциклаза; ФДЭ – фосфодиэстераза; cGMP – циклический гуанозинмонофосфат; MetHb – метгемоглобин; NO – оксид азота.

Figure 2. Therapeutic window of inhaled NO in pediatric practice: the ratio of target and side effects

Note: ARDS – acute respiratory distress syndrome; CPB – cardiopulmonary bypass; RV – right ventricle; PDE – phosphodiesterase; PVR – pulmonary vascular resistance; PPHN – persistent pulmonary hypertension of newborn; sGC – soluble guanylate cyclase; cGMP – cyclic guanosine monophosphate; MetHb – methemoglobin; NO – nitric oxide.

Лекарственные взаимодействия

Вызывает опасения взаимодействие ингаляционного NO с другими вазодилататорами малого круга, применяемыми в детской кардиохирургии. Например, NO и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, такие как силденафил – усиливают сигнальный путь NO-цГМФ. NO повышает уровень цГМФ, а ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа тормозят его распад. Их одновременное применение может потенцировать системные эффекты цГМФ, приводя к выраженной системной вазодилатации и тяжелой рефрактерной гипотензии [44]. Поэтому комбинация требует крайней осторожности, тщательного титрования доз и непрерывного мониторинга артериального давления. Чаще ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа рассматриваются как пероральная терапия для облегчения отмены NO.

Резистентность к NO-терапии

Несмотря на доказанную способность NO улучшать оксигенацию, его терапевтический эффект напрямую зависит от исходного состояния легких, системной гемодинамики и функции миокарда [25]. В рамках респираторной поддержки в неонатальной практике до 40% пациентов не достигают ожидаемого эффекта от NO-терапии. Ключевой причиной резистентности является дисбаланс вентилиционно-перфузионных отношений, вызванный неполным расправлением легких и формированием ателектазов. У большинства новорожденных с ПЛГН течение патологического процесса определяется характером фонового заболевания легких. Ключевым компонентом терапии, направленным не только на коррекцию ПЛГН, но и на снижение потребности в легочных вазодилататорах, является достижение оптимального рекрутирования легких. Это позволяет нормализовать газообмен и увеличить функциональную остаточную емкость. Недостаточный объем легких ведет к экстраальвеолярной компрессии легочных сосудов и усугублению гипоксемии, тогда как избыточная гиперинфляция вызывает компрессию капилляров и рост внутрилегочного шунтирования. Части пациентов для эффективного рекрутирования и поддержания адекватного дыхательного объема требуется высокочастотная искусственная вентиляция легких, позволяющая минимизировать риск вентилятор-ассоциированного повреждения [45]. После достижения оптимального раскрытия легочной ткани терапия NO может безопасно проводиться как на фоне традиционной ИВЛ, так и с использованием высокочастотной искусственной вентиляции легких [46].

Баланс между системными и пульмональными эффектами

Использование NO обладает терапевтическими преимуществами, но также сопряжено с опреде-

ленными рисками и побочными эффектами. В клинической практике сложно прогнозировать, какой диапазон концентраций связан исключительно с воздействием на легочное сосудистое русло, а при каком могут проявиться системные эффекты терапии. Часть исследователей считает, что для длительного применения (более 8 часов) максимальная концентрация не должна превышать 25 ppm, а NO₂ – 2 ppm [47, 48]. Отмечается, что максимальная клиническая эффективность наблюдалась при концентрации от 30 до 100 ppm, однако это сопровождается ростом риска токсических эффектов на паренхиму легких, связанной с повышением содержания NO₂ до опасного уровня выше 5 ppm [49]. Меньшие концентрации (20–25 ppm) приводят к снижению давления в легочных артериях и не сопровождаются опасным повышением содержания NO₂ [50]. Области применения NO активно расширяются, а современные исследования и клинические испытания способствуют углублению понимания его потенциальных применений и оптимизации использования. Эти исследования охватывают различные аспекты применения NO, включая уточнение дозировок и оценку его эффективности при новых медицинских состояниях [25, 38].

Перспективы расширения показаний для применения NO-терапии

Формирующийся при проведении экстракорпорального кровообращения дефицит эндогенного NO может приводить к дисфункции органов и систем, что позволяет предположить, что активная экзогенная доставка NO может иметь терапевтическое воздействие [41]. Во время проведения искусственного кровообращения (ИК) развивается гемолиз, связанный с механическим повреждением эритроцитов и увеличивается концентрация свободного гемоглобина в периферической крови [42]. Будучи мощным поглотителем NO, свободный гемоглобин вызывает быстрое снижение биодоступности NO в сосудистой системе, что приводит к нарушению перфузии тканей и дисфункции органов, системной и локальной провоспалительной активации, повреждающему действию ишемии-реперфузии и нарушению метаболической регуляции [43]. Исследования у детей с тетрадой Фалло показали, что NO снижает маркеры воспаления и частоту низкого сердечного выброса в раннем послеоперационном периоде [11]. В другом исследовании введение NO в оксигенатор аппарата ИК во время операции Фонтена сократило время респираторной поддержки, улучшило гемодинамику в ранние сроки после операции Фонтена и сократило время пребывания в отделении интенсивной терапии. В исследовании отмечалось снижение экспрессии провоспалительных цитокинов и повышение продукции противовоспалительных факторов, повы-

шение активности ингибиторов тканевых металлопротеиназ, снижение показателей повреждения миокарда и легких и снижение экспрессии белков, отражающих метаболический стресс [12].

Клинические исследования органопротекторных эффектов применения NO в детской и взрослой кардиохирургии суммированы в табл. 2.

Анализ клинических исследований, суммированных в табл. 2, позволяет систематизировать органопротективные эффекты ингаляционного NO, наблюдаемые в различных когортах кардиохирургических пациентов. В отношении кардиопротекции наиболее часто регистрировалось снижение уровня тропонина I, КФК-МВ и BNP (Kolcz et al., 2022; Elzein et al., 2020; Kamenshchikov et al., 2018; Checchia et al., 2013; Gianetti et al., 2004), а также уменьшение частоты синдрома низкого сердечного выброса (James et al., 2016) и потребности в вазопрессорах (Kamenshchikov et al., 2018). В работе Е. Potapov с соавт. (2011) отмечена лишь тенденция к снижению потребности в механической поддержке ПЖ, что может отражать недостаточную мощность исследования. Пульмопротективные эффекты проявлялись в сокращении длительности ИВЛ (Kolcz et al., 2022; Sardo et al., 2018) и снижении частоты гидроторакса после операции Фонтена (Kolcz et al., 2022). В отношении системного воспаления NO-терапия ассоциировалась со снижением провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, повышением уровня противовоспалительного IL-10 (Kolcz et al., 2022), а также снижением Р-селектина – маркера активации тромбоцитов и эндотелия (Gianetti et al., 2004). Важно, что перечисленные лабораторные показатели в ряде исследований сопровождались улучшением клинических исходов: сокращением времени пребывания в отделении реанимации (Kolcz et al., 2022; James et al., 2016; Checchia et al., 2013), снижением потребности в диуретиках (Checchia et al., 2013) и меньшей потребностью в послеоперационном применении ингаляционного NO (James et al., 2016).

Вместе с тем, представленные данные демонстрируют выраженную гетерогенность доказательной базы. Наиболее обнадеживающие результаты получены в гемодинамически уязвимых группах пациентов с исходно высоким ЛСС. В исследовании J. Kolcz с соавт. (2022) у детей после операции Фонтена, где постнагрузка ПЖ критически важна, добавление 20 ppm NO в контур ИК привело к значимому снижению центрального венозного давления, уровня лактата, глюкозы и кардиоспецифических маркеров повреждения, а также к сокращению времени ИВЛ и пребывания в отделении анестезиологии и реанимации. Аналогично, у пациентов с тетрадой Фалло (Checchia P. et al., 2013) NO-терапия ассоциировалась со снижением тропонина I и BNP и уменьшением потребности в диуретиках.

Эти данные позволяют предположить, что ключевыми респондерами на NO-терапию являются пациенты с ВПС, характеризующимися ЛГ или объемной перегрузкой правых отделов сердца.

В противоположность этому, крупнейшее многоцентровое РКИ L.J. Schlapbach с соавт. (2022), включившее 1 371 ребенка младше 2 лет с различными ВПС, не выявило значимых различий по частоте синдрома низкого сердечного выброса, летальности и длительности пребывания в отделении анестезиологии и реанимации. Это разительное расхождение результатов подчеркивает ключевую проблему: положительный эффект NO, по-видимому, нивелируется при включении в анализ гетерогенной популяции с низкой долей пациентов, у которых ЛГ является ведущим патогенетическим фактором. Авторы мета-анализа S. Sardo с соавт. (2018) также отметили лишь незначительное сокращение времени ИВЛ, указав на высокую вариабельность доз, сроков начала и продолжительности терапии как на основной лимитирующий фактор.

Важным аспектом является влияние дозы и продолжительности введения. В работах, где NO вводился непосредственно в оксигенатор во время ИК в дозе 20–40 ppm, положительные эффекты наблюдались чаще (Kolcz, 2022; Elzein, 2020; James, 2016). Исследование N.O. Kamenshchikov с соавт. (2018) у взрослых при коронарном шунтировании продемонстрировало снижение послеоперационного повреждения миокарда и вазопрессорной поддержки при использовании 40 ppm. Однако исследование С. Elzein с соавт. (2020) у новорожденных после операции Norwood, несмотря на снижение тропонина I, не показало различий по клиническим исходам, что может быть связано с техникой ИК и послеоперационным применением NO в обеих группах.

Отдельного внимания заслуживает соотношение промежуточных и клинических конечных точек. Большинство исследований демонстрируют положительное влияние NO на биомаркеры (тропонин, цитокины, лактат). Однако убедительных данных о снижении летальности или частоты необратимой полиорганной недостаточности не получено (Schlapbach, 2022; Potapov, 2011). В исследовании Е. Potapov с соавт. (2011) у пациентов с LVAD не было выявлено различий по частоте острой ПЖ недостаточности, хотя отмечалась тенденция к сокращению ИВЛ. Более того, 26% пациентов контрольной группы были переведены на «open-label» NO, что размыло различия между группами и является частой проблемой в подобных исследованиях, связанной с невозможностью полного ослепления из-за выраженного физиологического эффекта NO.

Таким образом, наибольший органопротективный потенциал NO в детской кардиохирургии реализуется у пациентов с исходно высоким ЛСС и дисфункцией ПЖ (операция Фонтена, тетрада Фал-

Таблица 2. Клинические исследования органопротекторных эффектов применения NO в кардиохирургии
Table 2. Clinical studies of the organoprotective effects of NO in cardiac surgery

Авторы / The authors	Дизайн / Design	Популяция исследования / Study population	Модальность терапии / Modality of therapy	Исследуемые параметры / Investigated parameters	Результаты в группе NO / Results in group NO	Комментарии / Comments
Kolez et al., 2022	Одноцентровое РКИ / Single-center RCT	97 детей; 1,8–3,3 года; процедура Фонтаны / 97 children; 1,8–3,3 years; Fontan	20 ppm; ИК / 20 ppm; CPB	– Клинические исходы / Clinical outcomes – Гемодинамика / Hemodynamics – Миокардиальное повреждение / Myocardial injury – Цитокиновый профиль / Cytokine profile – Метаболический стресс / Metabolic stress	– Меньшая продолжительность ИВЛ, пребывания в ОАР, гидротрансков / Shorter duration of: mechanical ventilation, ICU stay, hydrothorax – Меньший уровень: ЦВД, cTnI, CK-MB, лактат, глюкоза, CAI, IL-1 β, IL-6, and IL-8 / Lower levels of: CVP, cTnI, CK-MB, lactate, glucose, CAI, IL-1 β, IL-6, and IL-8; – Более высокий уровень: САИ, IL-1 β, IL-6, and IL-10	Популяция экстремально зависимая от JCS / Population is extremely dependent on pulmonary vascular resistance
Schlarbach L.J. et al., 2022	Многоцентровое РКИ / multicenter RCT	1 371 детей младше 2 лет; Различные ВПС / 1,371 children under 2 years of age; Various congenital heart diseases	20 ppm; ИК / 20 ppm; CPB	– Клинические исходы / Clinical outcomes	Нет различия: LCOS, ECLS, летальность, длительность в ОАР / There is no difference: LCOS, ECLS, mortality, duration in the ICU	Крайне неоднородные группы пациентов с точки зрения тяжести и сложности патологии / Extremely heterogeneous groups of patients in terms of severity and complexity of pathology
Elzein C. et al., 2020	Одноцентровое РКИ / Single-center RCT	24 новорожденных; процедура Norwood / 24 children; Norwood	40 ppm; ИК / 40 ppm; CPB	– Миокардиальное повреждение / Myocardial injury – Клинические исходы / Clinical outcomes	– Меньший уровень: cTnI / Lower level: cTnI – Нет различия: VIS, продолжительность ИВЛ, длительность в ОАР / There is no difference: VIS, duration of mechanical ventilation, duration in the ICU	– Небольшое количество пациентов / Small number of patients – Непринятая техника ИК / Atypical CPB technique – Послеоперационное iNO в обеих группах / Postoperative iNO in this group
Sardo S. et al., 2018	Мета-анализ / Meta-analysis	958 взрослые и дети / 958 adults and children	Различные модальности / Various modalities	– Клинические исходы / Clinical outcomes	Незначительное сокращение времени ИВЛ, длительности ИВЛ / Slight reduction in the time of mechanical ventilation, duration of mechanical ventilation	– NO только для терапии JLJ / NO only for therapy pulmonary hypertension – Большая вариабельность дозы, сроков начала и продолжительности лечения / High variability in dose, timing of initiation and duration of treatment
Kamenshchikov N.O. et al., 2018	Одноцентровое РКИ / Single-center RCT	60 взрослых; АКШ / 60 adults; Coronary Artery Bypass Grafting	40 ppm; ИК / 40 ppm; CPB	– Миокардиальное повреждение / Myocardial damage – Функция ЛЖ / LV function	Меньший уровень: / Lower levels: cTnI, CK-MB, VIS	– Небольшой период наблюдения / Short observation period – Механизм действия не был изучен / Mechanism of action has not been studied
James C. et al., 2016	Одноцентровое РКИ / Single-center RCT	101 ребенок; различные патологии / 101 children; various pathologies	20 ppm; ИК / 20 ppm; CPB	– Клинические исходы / Clinical outcomes	– Снижение частоты LCOS / Reduction in the frequency of LCOS – Меньшая потребность в iNO в ОАР / Lower need for iNO in the ICU – Меньшая длительность в ОАР / Shorter duration in the intensive care unit	– Положительные эффекты зависели от возрастной группы и сложности вмешательства / Positive effects depended on age group and complexity of the intervention – Не были определены группы пациентов-бенефициаров / Beneficiary patient groups were not identified
Checchia P. et al., 2013	Одноцентровое РКИ / Single-center RCT	16 детей; Тетрада Фалло / 16 children; Tetralogy of Fallot	20 ppm; ИК / 20 ppm; CPB	– Миокардиальное повреждение / Myocardial damage – Функция ЛЖ / LV function – Клинические исходы / Clinical outcomes	– Меньший уровень: cTnI, BNP – Меньшая продолжительность: ИВЛ, ОАР / Shorter duration: artificial ventilation, intensive care unit – Меньшая потребность в диуретиках / Less need for diuretics	– Механизм действия не был изучен / Mechanism of action has not been studied – Все пациенты получали кортикостероиды / All patients received corticosteroids
Rotarov E. et al., 2011	Одноцентровое РКИ / Single-center RCT	150 взрослых / 150 adults; LVAD	40 ppm; после ИК + ИК + ОАР / 40 ppm; after CBP + ICU	– Функция ЛЖ / RV function – Клинические исходы / Clinical outcomes	Нет различия в частоте ОПЖН / No difference in the incidence of acute right ventricular failure Тенденция / Trend: – К снижению продолжительности ИВЛ / Towards a reduction in the duration of mechanical ventilation; – Потребности в RVAD / Need for RVAD	– NO только для симптоматического снижения JCS / NO only for symptomatic reduction Pulmonary vascular resistance – 26,0% в контрольной группе переведены на «open-label» iNO / 26,0% of the control group were switched to open-label iNO
Gianetti J. et al., 2004	Одноцентровое РКИ / Single-center RCT	29 взрослые; ПАК + АКШ / 29 adults; AVR + CABG	20 ppm; операционная + ИК + ОАР / 20 ppm; operating room + CBP + ICU	– Миокардиальное повреждение / Myocardial injury – Функция ЛЖ / LV function – Системное воспаление / Systemic inflammation	Меньший уровень: / Lower levels of: cTnI, BNP, CK-MB и P-селектина / P-selectin	Отсутствие основных клинических конечных точек / No major clinical endpoints

Примечание: АКШ – аортокoronарное шунтирование; ВПС – врожденные пороки сердца; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение; JLJ – легочная гипертензия; ЛЖ – левый желудочек; JCS – легочное сосудистое сопротивление; ОАР – отделение анестезиологии и реанимации; ОПЖН – острая правожелудочковая недостаточность; ПАК – протезирование аортального клапана; ЛЖ – правый желудочек; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ЦВД – центральное венозное давление; BNP – мозговой натрийуретический пептид; CAI – сердечный индекс; CK-MB – креатинкиназа MB; cTnI – сердечный тропонин I; ECLS – экстракорпоральная поддержка жизнедеятельности; IL – интерлейкин; iNO – ингаляционный оксид азота; LCOS – синдром низкого сердечного выброса; LVAD – аппарат вспомогательного кровообращения левого желудочка; NO – оксид азота; RVAD – аппарат вспомогательного кровообращения правого желудочка; VIS – индекс вазоактивной инотропной поддержки.

Note: AVR – aortic valve replacement; BNP – brain natriuretic peptide; CABG – coronary artery bypass grafting; CAI – presumed to be cardiac index; CK-MB – creatine kinase; CPB – cardiopulmonary bypass; cTnI – cardiac troponin I; CVP – central venous pressure; ECLS – extracorporeal life support; ICU – intensive care unit; IL – interleukin; iNO – inhaled nitric oxide; LCOS – low cardiac output syndrome; LV – left ventricle; LVAD – left ventricular assist device; NO – nitric oxide; RCT – randomized controlled trial; RV – right ventricle; RVAD – right ventricular assist device; VIS – vasoactive-inotropic score.

ло, тяжелая неонатальная ЛГ). Отсутствие эффекта в крупных гетерогенных когортах свидетельствует не о неэффективности метода, а о необходимости селективного подхода к отбору пациентов. Перспективным направлением является не только послеоперационное применение, но и интраоперационное добавление NO в контур ИК для подавления системного воспаления и ишемически-реперфузионного повреждения. Дальнейшие стратифицированные РКИ с четкими критериями включения (уровень ЛСС, возраст, тип порока) и стандартизованными протоколами дозирования позволят уточнить роль NO в клинической практике, а изучение системных плейотропных эффектов открывает новые возможности для терапии сердечно-сосудистых заболеваний [40].

Заключение

Благоприятный профиль безопасности и лечебные качества NO делают его востребованным в клинической практике, однако убедительных данных, доказывающих улучшения отдаленных прогнозов и показателей летальности у пациентов после кардиохирургических операций, не получено [44]. Таким образом, тридцатилетний опыт ис-

пользования NO в кардиохирургии не обеспечил создание надежной доказательной основы и единых протоколов лечения, а доступная информация опирается главным образом на успешную практику отдельных специализированных учреждений [45]. Вопросы выбора адекватных доз, длительности терапевтического воздействия и его значимости для конечных точек лечения при стандартных показаниях к назначению NO остаются дискуссионными, поскольку имеющиеся материалы не позволяют выработать консолидированную позицию [46].

Конфликт интересов

А.С. Царькова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Егунов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.К. Подоксенов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.О. Каменщиков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Данная работа выполнена в рамках государственного задания на проведение фундаментальных научных исследований № 125041705260-5 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Москва, Россия).

Информация об авторах

Царькова Анастасия Сергеевна, врач – анестезиолог-реаниматолог гр.РИИТ кардиохирургического отделения № 2 Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-0992-5324

Егунов Олег Анатольевич, кандидат медицинских наук заведующий кардиохирургическим отделением № 2, врач – сердечно-сосудистый хирург Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4023-455X

Подоксенов Юрий Кириллович, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8939-2340

Каменщиков Николай Олегович, доктор медицинских наук заведующий лабораторией медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4289-4439

Author Information Form

Tsarkova Anastasia S., anesthesiologist-resuscitator, Intensive Care unit of Cardiac Surgery Department № 2, Research Institute of Cardiology – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-0992-5324

Egunov Oleg A., PhD, Cardiovascular Surgeon, Head of Cardiac Surgery Department No. 2, Research Institute of Cardiology – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4023-455X

Podoksenov Yuri K., PhD, MD, Senior Researcher at the Laboratory of Critical Condition Medicine, Research Institute of Cardiology – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8939-2340

Kamenshchikov Nikolay O., PhD, MD, Head of the Laboratory of Critical Condition Medicine, Research Institute of Cardiology – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; Associate Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4289-4439

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

TsAS – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

EOA – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

PYuK – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KNO – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241-2247.
2. Liu Y., Chen S., Zühlke L., et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019;48(2):455-463.
3. Oster M.E., Lee K.A., Honein M.A., et al. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1502-e1508.
4. Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Субботин В.М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(6):7-11.
5. Salameh A., Dhein S. Strategies for Pharmacological Organoprotection during Extracorporeal Circulation Targeting Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Pharmacol.* 2015;6:296.
6. Chiari P., Fellahi J.L. Myocardial protection in cardiac surgery: a comprehensive review of current therapies and future cardioprotective strategies. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1424188.
7. Golomidov A.V., Grigoriev E.V., Moses V.G., Moses K.B. Pathogenesis, Prognosis and Outcomes of Multiple Organ Failure in Newborns (Review). *Obshchaya Reanimatologiya.* 2022;18(6):37-49.
8. Gebistorf F., Karam O., Wetterslev J., Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(6).
9. Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Arsenyeva Y.A., et al. High-dose inhaled NO for the prevention of nosocomial pneumonia after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: A proof-of-concept prospective randomised study. *Pulmonology.* 2025;31:2471706.
10. Hu J., Spina S., Zadek F., et al. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care.* 2019;9:129.
11. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(3):530-536.
12. Abouzid M., Roshdy Y., Daniel J.M., et al. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79:1425-1442.
13. Kamenshchikov N.O., Tyo M.A., Berra L., Kravchenko I.V., Kozlov B.N., Gusakova A.M., Podoksenov Y.K. Perioperative nitric oxide conditioning reduces acute kidney injury in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (the DEFENDER trial): a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2025;143(2):287-299.
14. Bryan N.S., Tribble G., Angelov N. Oral Microbiome and Nitric Oxide: the Missing Link in the Management of Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19:33.
15. Гуманова Н.Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I). *Профилактическая медицина.* 2021;24(9):102-109.
16. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. *Free Radic Res.* 2005;39(8):797-815.
17. Lundberg J.O., Gladwin M.T., Ahluwalia A., et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. *Nat Chem Biol.* 2009;5(12):865-869.
18. Cannon R.O., Schechter A.N., Panza J.A., et al. Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery. *J Clin Invest.* 2001;108:279-287.
19. Griffiths M.J., Evans T.W. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2683-2695.
20. Михайлова А.А., Ивкин А.А., Григорьев Е.В. Перспективы применения ингаляционного оксида азота с целью органопротекции при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения: аналитический обзор. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(4S):217-229.
21. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-142.
22. Farah C., Michel L., Balligand J. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *П316.*
23. Фролов А.В., Шишкова Д.К., Кутихин А.Г. Гетерогенность эндотелия в контексте различной сосудистой патологии (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2025;40(4):28-36.
24. Radomski M.W., Palmer R.M.J., Moncada S. An L-Arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:5193-5197.
25. Cookson M.W., Kinsella J.P. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension. *Clin Perinatol.* 2024;51(1):95-111.
26. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Горбачевский С.В. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(2):101-124.
27. Буров А.А., Зубков В.В. Оксид азота в терапии критических состояний новорожденных и недоношенных детей. *Пульмонология.* 2024;34(3):340-349.
28. Roberts J.D., Polaner D.M., Lang P., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet.* 1992;340(8823):818-819.
29. Kinsella J.P., Neish S.R., Shaffer E., Abman S.H. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet.* 1992;340(8823):819-820.
30. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med.* 1997;336(9):597-604.
31. Clark R.H., Kueser T.J., Walker M.W., et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2000;342(7):469-474.

32. Yu B., Ichinose F., Bloch D.B., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 2019;176:246-255.
33. Володин Н.Н., ред. Неонатология: краткое руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
34. Lai M.Y., Chu S.M., Lakshminrusimha S., Lin H.C. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol.* 2018;59:15-23.
35. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(9):879-901.
36. Kamenshchikov N.O., Fakhr B.S., Kravchenko I.V., Dish A.Y., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Nitric Oxide.* 2024;149:41-48.
37. Liu K., Wang H., Yu S.J., et al. Inhaled pulmonary vasodilators: A narrative review. *Ann Transl Med.* 2021;9:597.
38. Nagasaka Y., Fernandez B.O., Steinbicker A.U., et al. Pharmacological preconditioning with inhaled nitric oxide (NO): Organ-specific differences in the lifetime of blood and tissue NO metabolites. *Nitric Oxide.* 2018;80:52-60.
39. Lei C., Berra L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S., et al. 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.
40. Sokol G.M., Van Meurs K.P., Wright L.L., et al. Nitrogen dioxide formation during inhaled nitric oxide therapy. *Clin Chem.* 1999;45:382-387.
41. Kamenshchikov N.O., Diakova M.L., Podoksenov Y.K., Churilina E.A., Rebrova T.Y., Akhmedov S.D., et al. Potential mechanisms for organoprotective effects of exogenous nitric oxide in an experimental study. *Biomedicines.* 2024;12(4):719.
42. Clutton-Brock J. Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1967;39(5):388-392.
43. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tyo M.A., et al. The nephroprotective effect of nitric oxide during extracorporeal circulation: An experimental study. *Biomedicines.* 2024;12(6):1298.
44. Atz A.M., Lefler A.K., Fairbrother D.L., et al. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(3):628-629.
45. Kuluz M.A., Smith P.B., Mears S.P., et al. Preliminary observations of the use of high-frequency jet ventilation as rescue therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2010;45(4):698-702.
46. Cookson M.W., Abman S.H., Kinsella J.P., Mandell E.W. Pulmonary vasodilator strategies in neonates with acute hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022;27(4):101367.
47. Linn W.S., et al. Effects of exposure to 4-ppm nitrogen dioxide in healthy and asthmatic volunteers. *Arch Environ Health.* 1985;40:234-239.
48. Stresemann E., Von Nieding G. The acute effects of 5 ppm NO₂ on the resistance of the human respiratory tract to breathing. *Staub.* 1980;30:259-260.
49. Petit P.C., Fine D.H., Vásquez G.B., et al. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy. *ASAIO J.* 2017;63(1):7-13.
50. Frostell C.G., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide, clinical rationale and applications. *Adv Pharmacol.* 1995;34:439-456.

REFERENCES

1. Van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241-2247.
2. Liu Y., Chen S., Zühlke L., et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019;48(2):455-463.
3. Oster M.E., Lee K.A., Honein M.A., et al. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1502-e1508.
4. Belozero Yu.M., Bregel L.V., Subbotin V.M. Prevalence of congenital heart defects in children at the present stage. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014;59(6):7-11.
5. Salameh A., Dhein S. Strategies for Pharmacological Organoprotection during Extracorporeal Circulation Targeting Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Pharmacol.* 2015;6:296.
6. Chiari P., Fellahi J.L. Myocardial protection in cardiac surgery: a comprehensive review of current therapies and future cardioprotective strategies. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1424188.
7. Golomidov A.V., Grigoriev E.V., Moses V.G., Moses K.B. Pathogenesis, Prognosis and Outcomes of Multiple Organ Failure in Newborns (Review). *Obshchaya Reanimatologiya.* 2022;18(6):37-49.
8. Gebistorf F., Karam O., Wetterslev J., Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(6).
9. Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Arsenyeva Y.A., et al. High-dose inhaled NO for the prevention of nosocomial pneumonia after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: A proof-of-concept prospective randomised study. *Pulmonology.* 2025;31:2471706.
10. Hu J., Spina S., Zadek F., et al. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care.* 2019;9:129.
11. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(3):530-536.
12. Abouzid M., Roshdy Y., Daniel J.M., et al. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79:1425-1442.
13. Kamenshchikov N.O., Tyo M.A., Berra L., Kravchenko I.V., Kozlov B.N., Gusakova A.M., Podoksenov Y.K. Perioperative nitric oxide conditioning reduces acute kidney injury in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (the DEFENDER trial): a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2025;143(2):287-299.
14. Bryan N.S., Tribble G., Angelov N. Oral Microbiome and Nitric Oxide: the Missing Link in the Management of Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19:33.
15. Gumanova N.G. Nitric oxide, its circulating metabolites NOx and their role in the functioning of the human body and the prognosis of the risk of cardiovascular death (part I). *Preventive medicine.* 2021;24(9):102-109.
16. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. *Free Radic Res.* 2005;39(8):797-815.
17. Lundberg J.O., Gladwin M.T., Ahluwalia A., et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. *Nat Chem Biol.* 2009;5(12):865-869.
18. Cannon R.O., Schechter A.N., Panza J.A., et al. Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery. *J Clin Invest.* 2001;108:279-287.
19. Griffiths M.J., Evans T.W. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2683-2695.
20. 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. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-4S-217-229>
21. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-142.
22. Farah C., Michel L., Balligand J. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *II316.*

23. Frolov A.V., Shishkova D.K., Kutikhin A.G. Context-specific endothelial heterogeneity (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4):28-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-28-36>
24. Radomski M.W., Palmer R.M.J., Moncada S. An L-Arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:5193-5197.
25. Cookson M.W., Kinsella J.P. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension. *Clin Perinatol*. 2024;51(1):95-111.
26. Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Gorbachevsky S.V. and others. A modern strategy for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2018;17(2):101-124.
27. Burov A.A., Zubkov V.V. Nitric oxide in the treatment of critical conditions of newborns and premature infants. *Pulmonology*. 2024;34(3):340-349.
28. Roberts J.D., Polaner D.M., Lang P., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. 1992;340(8823):818-819.
29. Kinsella J.P., Neish S.R., Shaffer E., Abman S.H. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. 1992;340(8823):819-820.
30. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med*. 1997;336(9):597-604.
31. Clark R.H., Kueser T.J., Walker M.W., et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2000;342(7):469-474.
32. Yu B., Ichinose F., Bloch D.B., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide. *Br J Pharmacol*. 2019;176:246-255.
33. Volodin N.N., ed. *Neonatology: a short guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.
34. Lai M.Y., Chu S.M., Lakshminrusimha S., Lin H.C. Beyond the inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol*. 2018;59:15-23.
35. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(9):879-901.
36. Kamenshchikov N.O., Fakhr B.S., Kravchenko I.V., Dish A.Y., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Nitric Oxide*. 2024;149:41-48.
37. Liu K., Wang H., Yu S.J., et al. Inhaled pulmonary vasodilators: A narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9:597.
38. Nagasaka Y., Fernandez B.O., Steinbicker A.U., et al. Pharmacological preconditioning with inhaled nitric oxide (NO): Organ-specific differences in the lifetime of blood and tissue NO metabolites. *Nitric Oxide*. 2018;80:52-60.
39. Lei C., Berra L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S., et al. 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.
40. Sokol G.M., Van Meurs K.P., Wright L.L., et al. Nitrogen dioxide formation during inhaled nitric oxide therapy. *Clin Chem*. 1999;45:382-387.
41. Kamenshchikov N.O., Diakova M.L., Podoksenov Y.K., Churilina E.A., Rebrova T.Y., Akhmedov S.D., et al. Potential mechanisms for organoprotective effects of exogenous nitric oxide in an experimental study. *Biomedicines*. 2024;12(4):719.
42. Clutton-Brock J. Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1967;39(5):388-392.
43. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tyo M.A., et al. The nephroprotective effect of nitric oxide during extracorporeal circulation: An experimental study. *Biomedicines*. 2024;12(6):1298.
44. Atz A.M., Lefler A.K., Fairbrother D.L., et al. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(3):628-629.
45. Kuluz M.A., Smith P.B., Mears S.P., et al. Preliminary observations of the use of high-frequency jet ventilation as rescue therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2010;45(4):698-702.
46. Cookson M.W., Abman S.H., Kinsella J.P., Mandell E.W. Pulmonary vasodilator strategies in neonates with acute hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2022;27(4):101367.
47. Linn W.S., et al. Effects of exposure to 4-ppm nitrogen dioxide in healthy and asthmatic volunteers. *Arch Environ Health*. 1985;40:234-239.
48. Stresemann E., Von Nieding G. The acute effects of 5 ppm NO₂ on the resistance of the human respiratory tract to breathing. *Staub*. 1980;30:259-260.
49. Petit P.C., Fine D.H., Vásquez G.B., et al. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy. *ASAIO J*. 2017;63(1):7-13.
50. Frostell C.G., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide, clinical rationale and applications. *Adv Pharmacol*. 1995;34:439-456.

Для цитирования: Царькова А.С., Егунов О.А., Подоксенов Ю.К., Каменичиков Н.О. Оксид азота в детской кардиохирургии: текущая парадигма и перспективы расширения области применения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2026;15(4): 242-254. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-4-242-254

To cite: STsarkova A.S., Egunov O.A., Podoksenov Yu.K., Kamenshchikov N.O. Nitric oxide in pediatric cardiac surgery: current paradigm and possibilities for expanding indications. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2026;15(4): 242-254. DOI: 10.17802/2306-1278-2026-15-4-242-254