

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-124-131>
УДК 616.12-007.2-089.8-78:616.61-001.3-053.2:546.17-31

Оценка безопасности и эффективности донации оксида азота в качестве нефропротектора у детей при коррекции септальных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: рандомизированное пилотное исследование

Зинчук П.В.¹, Ивкин А.А.¹, Балахнин Д.Г.², Синицкая А.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Российская Федерация, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, 123001, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15

Аннотация

Острое почечное повреждение (ОПП) остается частым и прогностически неблагоприятным осложнением кардиохирургических операций у детей, проводимых в условиях искусственного кровообращения (ИК). Несмотря на многофакторный патогенез, ее ключевым звеном является эндотелиальная дисфункция и нарушение почечной перфузии. Оксид азота (NO), являющийся универсальным эндогенным вазодилататором и цитопротектором, теоретически способен нивелировать эти нарушения. Однако в педиатрической практике отсутствуют данные о безопасности и эффективности целенаправленной интраоперационной донации NO в контур ИК для профилактики ОПП, что определяет актуальность данного исследования.

Цель: оценить безопасность и эффективность интраоперационной донации NO в контур аппарата ИК (АИК) в качестве нефропротектора у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца.

Материал и методы. Проведено пилотное рандомизированное исследование. Тридцать пациентов были разделены на две группы: исследуемую ($n = 15$), получавшую NO в концентрации 80 ppm на этапе ИК, и контрольную ($n = 15$), не получавшую NO. Безопасность оценивали по уровню метгемоглобина и клиническому течению. Эффективность анализировали по динамике специфических биомаркеров ОПП (NGAL, IL-18) в крови и моче до операции, после ИК и через 16 ч, по изменению парциального давления кислорода в моче (PuO₂), а также с помощью стратификации по шкале pRIFLE после операции.

Результаты. Применение ингаляционного NO в экстракорпоральный контур на этапе ИК признано безопасным: уровень метгемоглобина в группе пациентов, получавших NO, не превышал референсных значений (1,5% [1,35; 1,62]). Статистически значимых различий в интра- и послеоперационных клинических исходах между группами не выявлено. Показаны признаки потенциальной нефропротективной эффективности: несмотря на сопоставимое распределение пациентов по стадиям pRIFLE ($p > 0,05$). В группе пациентов, получавших NO, зафиксированы достоверно более низкие концентрации NGAL в крови после ИК (352,4 [254,3; 417,1] против 599 [430,6; 676,7] нг/мл, $p = 0,03$) и через 16 ч ($p = 0,01$), а также в моче во всех послеоперационных точках ($p = 0,001$). Уровень интерлейкина-18 (IL-18) через 16 ч также был значимо ниже в исследуемой группе как в крови (4,14 [2,49; 6,01] против 7,4 [4,56; 7,58] пг/мл, $p = 0,02$), так и в моче (8,31 [7,57; 10,28] против 13,2 [8,57; 16,2] пг/мл, $p = 0,047$). Показатель PuO₂ после ИК был значимо выше в группе пациентов, получавших NO (138,0 [96,5; 151,6] против 60,7 [57,2; 97,4] мм рт. ст., $p = 0,03$).

Заключение. Интраоперационная донация NO в концентрации 80 ppm у детей является безопасной методикой. Полученные данные о положительном влиянии на биомаркеры почечного повреждения и почечную оксигенацию позволяют считать ее перспективным методом нефропротекции.

Ключевые слова:

оксид азота; острое повреждение почек; нефропротекция; кардиохирургия; искусственное кровообращение; дети; врожденные пороки сердца.

Финансирование:

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

✉ Зинчук Полина Вадимовна, e-mail: zpv2706@mail.ru.

© Зинчук П. В., Ивкин А. А., Балахнин Д. Г., Синицкая А. В., 2026

Соответствие этики:	принципам	проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 10 от 23 октября 2023 г.).
Для цитирования:		Зинчук П.В., Ивкин А.А., Балахнин Д.Г., Синицкая А.В. Оценка безопасности и эффективности донации оксида азота в качестве нефропротектора у детей при коррекции септальных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: рандомизированное пилотное исследование <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(1):124–131. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-124-131

Effect of nitric oxide on renal injury in children undergoing surgical correction of congenital septal heart defects under cardiopulmonary bypass: a single-center randomized prospective pilot clinical trial

Zinchuk P.V.¹, Ivkin A.A.¹, Balakhnin D.G.², Sinitskaya A.V.¹

¹ Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, 6, Boulevard named after Academician L.S. Barbarash (RI CPCD), Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of the Moscow City Health Department, 15, Sadovaya-Kudrinskaya str., Moscow, 123001, Russian Federation

Abstract

Acute kidney injury (AKI) remains a common and prognostically unfavorable complication of cardiac surgery in children performed under cardiopulmonary bypass (CPB). Nitric oxide (NO), a universal endogenous vasodilator and cytoprotector, has the potential to mitigate key mechanisms of AKI. However, in pediatric practice data are lacking regarding the safety and efficacy of targeted intraoperative NO delivery into the CPB circuit for AKI prevention.

Aim: To assess the safety and potential nephroprotective effect of delivering nitric oxide (80 ppm) directly into the cardiopulmonary bypass circuit during surgical correction of congenital septal heart defects in children.

Material and Methods. A pilot randomized study was conducted. Thirty patients were divided into two groups: the study group ($n = 15$) received 80 ppm NO during CPB, and the control group ($n = 15$) did not receive NO. Safety was assessed by methemoglobin levels and clinical course. Efficacy was analyzed by the dynamics of specific AKI biomarkers (NGAL, IL-18) in blood and urine before surgery, after CPB, and at 16 hours, by changes in urinary oxygen tension (PuO_2), and by postoperative stratification using the pRIFLE criteria.

Results. Nitric oxide delivery into the extracorporeal circuit during cardiopulmonary bypass is recognized as safe: the methemoglobin level in the NO group did not exceed reference values (1.5% [1.35; 1.62]). No statistically significant differences were found in intra- and postoperative clinical outcomes between the groups. Preliminary signs of potential nephroprotective efficacy were demonstrated: despite a comparable distribution of patients by pRIFLE stages ($p > 0.05$), the NO group showed significantly lower concentrations of blood NGAL after CPB (352.4 [254.3; 417.1] vs. 599 [430.6; 676.7] ng/ml, $p = 0.03$) and at 16 hours ($p = 0.01$), as well as in urine at all postoperative time points ($p = 0.001$). The interleukin-18 (IL-18) level at 16 hours was also significantly lower in the intervention group, both in blood (4.14 [2.49; 6.01] vs. 7.4 [4.56; 7.58] pg/ml, $p = 0.02$) and in urine (8.31 [7.57; 10.28] vs. 13.2 [8.57; 16.2] pg/ml, $p = 0.047$). The urinary oxygen tension (PuO_2) after CPB was significantly higher in the NO group (138.0 [96.5; 151.6] vs. 60.7 [57.2; 97.4] mmHg, $p = 0.03$).

Conclusion. Intraoperative donation of nitric oxide at a concentration of 80 ppm is a safe technique in children. The obtained data on its positive effect on a panel of early renal injury biomarkers (NGAL, IL-18) and renal oxygenation (PuO_2) against a comparable clinical pRIFLE profile suggest it is a promising nephroprotective method, warrants further investigation in larger trials.

Keywords:	nitric oxide; acute kidney injury; nephroprotection; cardiac surgery; cardiopulmonary bypass; children, congenital heart defects.
Funding:	the work was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases No. 0419-2024-0002 "Perioperative neuroprotective strategies in surgery of congenital heart defects" with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the national project "Science and Universities". State registration number in R&D: 124041800039-2.

For citation:

Zinchuk P.V., Ivkin A.A., Balakhnin D.G., Sinitskaya A.V. Effect of nitric oxide on renal injury in children undergoing surgical correction of congenital septal heart defects under cardiopulmonary bypass: a single-center randomized prospective pilot clinical trial. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(1):124–131. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-124-131>

Введение

Распространенность кардиохирургических вмешательств у детей растет, что сопровождается увеличением количества послеоперационных осложнений. Среди детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство, частота развития острого повреждения почек (ОПП) составляет от 5 до 42% [1].

Искусственное кровообращение (ИК) является неотъемлемой частью «открытой» кардиохирургии, однако, несмотря на современные разработки в этой области, применение ИК само по себе имеет повреждающее действие на детский организм. Коррекция врожденного порока сердца наиболее часто проводится детям до года, в том числе в период новорожденности. Кроме того, повышенный риск развития ОПП, сочетаемый с трудностями его ранней диагностики у детей [2], связан с анатомо-физиологическими особенностями мочевыделительной системы у детей. Ключевыми повреждающими механизмами ИК являются активация системного воспалительного ответа, гипотермия, гемодилюция, гемолиз, трансфузия донорских компонентов крови, а также гипоксия и гипероксия в сочетании с неблагоприятными условиями проведения ИК у детей (объем заполнения аппарата ИК (АИК), как правило, больше или равен объему циркулирующей крови ребенка) [3]. Поэтому поиск эффективных методов нефропротекции во время кардиохирургического вмешательства является важной задачей. Несмотря на то, что для большинства пациентов развитие ОПП проходит бесследно и пациенты полностью выздоравливают, данное осложнение связано с более тяжелым течением послеоперационного периода перегрузкой жидкостью, потребностью в методах заместительной почечной терапии, длительным пребыванием в отделении реанимации и в стационаре, переходом ОПП в хроническую болезнь почек, а также с увеличением риска летального исхода [4].

Применение оксида азота (NO) демонстрирует значительный потенциал как метод нефропротекции в кардиохирургии у пациентов различных возрастных групп с использованием ИК [5]. Это подтверждается результатами клинических исследований, а также данными серологических и гистологических исследований на экспериментальных животных моделях [6, 7]. Однако данных об использовании NO в педиатрической практике недостаточно, что создает значительные пробелы в понимании безопасности и эффективности применения данного метода у детей. В частности, отсутствуют четкие рекомендации по концентрации NO, длительности и способе применения, а также сведения о потенциальных побочных эффектах у данной категории пациентов.

Известно, что эндогенный NO связывается со свободным гемоглобином, который повышается в крови в результате гемолиза, связанного с механическим воздействием АИК и использованием донорской крови, тем самым истощая собственные запасы NO, что приводит к вазоконстрикции почечных сосудов [8]. Предполагаемой прикладной точкой воздействия экзогенного NO является

нейтрализация вазоконстрикторных систем почек параллельно со связыванием свободного гемоглобина в крови, что приводит к улучшению почечной перфузии, снижению ишемического повреждения тканей почек и в итоге к снижению риска развития ОПП [9].

Таким образом, вопрос влияния NO на функцию почек у детей является крайне актуальным, поскольку может способствовать разработке эффективных методов защиты почек у данной категории пациентов и улучшению их клинических исходов.

Цель исследования: оценка безопасности и эффективности NO для защиты почек у детей при коррекции врожденных пороков сердца в условиях ИК.

Материал и методы

Одноцентровое рандомизированное контролируемое пилотное исследование выполнено в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово) согласно действующим нормативам и правилам проведения клинических исследований.

Тридцать пациентов были рандомизированы в 2 группы: получающие NO в дозе 80 ppm во время ИК (исследуемая группа, $n = 15$) и не получающие NO (контрольная группа, $n = 15$). Рандомизацию осуществляли методом конвертов.

Критерии включения:

- Планируемое хирургическое вмешательство по коррекции врожденного порока сердца (дефекта межпредсердной (ДМПП) или межжелудочковой перегородки (ДМЖП) в условиях ИК.
- Наличие информированного согласия об участии в исследовании, подписанного законным представителем ребенка.
- Возраст ребенка от 1 мес. до 5 лет.
- Масса тела от 3,5 до 20 кг.

Критерии невключения:

- Отсутствие информированного согласия законных представителей ребенка на участие в исследовании.
- Экстренные и срочные оперативные вмешательства.
- Наличие клинически выраженной анемии ($Hb < 90$ г/л).
- Планируемый гипотермический режим ИК.
- Наличие иных врожденных пороков сердца, кроме изолированных ДМПП и ДМЖП.
- Заболевания почек в анамнезе.
- Имплантированный электрокардиостимулятор.
- Эпизоды десатурации в периоперационном периоде ($SpO_2 < 90\%$).
- Острая инфекция или обострение хронической инфекции в периоперационном периоде.
- Сопутствующие аутоиммунные заболевания, наличие злокачественных новообразований, хирургические осложнения в послеоперационном периоде.

Критерии исключения:

- Интраоперационные осложнения, приведшие к изменению плана операции.

- Развитие тяжелой нестабильности гемодинамики, потребовавшей неплановой механической поддержки.
- Трансфузия в послеоперационном периоде.

Пациенты рандомизированы в группы по 15 человек. Каждая группа после оперативного вмешательства была оценена по шкале rRIFLE. Выбор шкалы обоснован тем, что rRIFLE является наиболее подходящей шкалой для оценки риска развития ОПП в детской группе, а также для ранней диагностики ОПП у пациентов с низким риском почечных осложнений [10].

За сутки до оперативного вмешательства проведена первичная оценка почечной функции. Эта оценка включала биохимическое исследование сыворотки крови (креатинин, мочевины, фракции билирубина, лактат), дополнительно оценивались общий клинический анализ крови (концентрация гемоглобина и гематокрит, нейтрофильно-лейкоцитарный коэффициент), общий анализ мочи, скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В день операции после установки центрального венозного и мочевого катетеров осуществлялся забор крови и мочи для определения начальной концентрации маркеров повреждения почек (NGAL, IL-18), а также выполнена оценка кислотно-основного состояния (КОС) мочи для оценки доставки кислорода к тканям почек (PuO_2).

Для обеспечения безопасности применения NO в течение всего этапа ИК осуществлен мониторинг уровня метгемоглобина (MetHb) в крови по анализу КОС крови. Вторую контрольную точку фиксировали после завершения этапа ИК. В этот момент производили забор материалов для анализа маркеров почечного повреждения в двух средах. По окончании операции оценивали такие интраоперационные данные, как объем инфузионной и трансфузионной нагрузки, концентрация гемоглобина и уровень гематокрита, концентрация лактата, темп диуреза, наименьшее среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений, SvO_2 венозной крови, потребность в симпатомиметической поддержке, а также длительность ИК и время пережатия аорты.

Третью контрольную точку фиксировали через 16 ч после завершения оперативного вмешательства. При этом была проведена комплексная оценка послеоперационных показателей, включающая первичные параметры с добавлением данных об объеме инфузионной терапии, темпе диуреза и гидробалансе, потребности в симпатомиметической поддержке за указанный период, а также стратификация пациента по шкале rRIFLE.

Полученный материал центрифугировался со скоростью 2000 об/мин в течение 10 мин для крови, 500 об/мин в течение 5 мин – для мочи. Для определения маркеров методом иммуноферментного анализа были использованы наборы NGAL (SEB388Hu), IL-18 (SEA064Hu) (Cloud-Clone Corp., Китай).

Анестезиологическое пособие

Первый этап (до ИК) обеспечивали методом тотальной внутривенной анестезии + ингаляционный наркоз: Пропофол 1% 1,5–2,5 мг/кг – индукция, 1–4 мг/кг/ч – поддержание; Севофлюран 5–8 об.% – индукция, 1–3 об.% – поддержание; Рокуроний 1% 0,3–0,6 мг/кг, поддержание

0,15–0,3 мг/кг; Фентанил 0,005% 5 мкг/кг – индукция и поддержание, кожный разрез – 10 мкг/кг. Во время операции осуществляли инвазивный мониторинг артериального давления в лучевой артерии, мониторинг частоты сердечных сокращений и сатурации гемоглобина посредством пульсоксиметрии, электрокардиографию в трех основных отведениях, NIRS-мониторинг, капнографию. Проводили лабораторный мониторинг КОС венозной и артериальной крови.

Второй этап (ИК) проводили с помощью аппарата Maquet HL-20 (Getinge, Швеция) с индивидуальным подбором оксигенатора. Этап ИК обеспечивался: Пропофол 1% 5–6 мг/кг/ч; Рокуроний 1% 0,15–0,3 мг/кг; Фентанил 0,005% 5 мкг/кг/ч. Первичное заполнение АИК: Гепарин 5 МЕ/мл раствора, раствор маннитола 15% – 3 мл/кг, раствор натрия гидрокарбоната 5% – 4 мл/кг; эр. Масса, свежемороженая плазма – 15–20 мл/кг (по показаниям); раствор альбумина 20% – 1 г/кг; стерофундин изотонический – до минимального уровня заполнения кардиотома и магистралей (с учетом ультрафильтрационной колонки). Во время работы с генератором NO контролировали уровень MetHb каждые 30 мин ($N > 5\%$) по анализу КОС крови. За все время исследования безопасный уровень метгемоглобина не превышался.

Третий этап (этап после ИК) не отличался от первого этапа. Всем пациентам с ДМЖП рутинно после этапа ИК назначали внутривенную инфузию Эпинефрина в дозе 0,05 мкг/кг/ч для профилактики синдрома низкого сердечного выброса, которая продолжалась и в послеоперационном периоде.

Метод доставки NO в АИК

Генератор NO (Тиапox (Россия), идентификационный номер 629232) подключали к кислородо-воздушной магистрали АИК через переходники $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{4}$ LL на расстоянии 30 см друг от друга: проксимально от оксигенатора подключалась магистраль мониторинга концентрации NO и NO_2 , дистально – подача газа. На протяжении всего этапа ИК поддерживали концентрацию NO = 80 ppm.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили в программе BioStat Pro 5.9.8. Поскольку большинство показателей имели выборочные распределения, существенно отличающиеся от нормального (критерий Шапиро – Уилка), использовали непараметрические методы статистического анализа. Результаты представлены медианой (Me) и квартилями: верхним (Q3) и нижним (Q1). Для сравнительного анализа количественных показателей применяли критерий Манна – Уитни¹. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05. Для выявления различий качественных показателей использовали тест Фишера.

Результаты

В пилотное исследование включили 30 пациентов, рандомизированных в 2 группы по 15 человек, которые были сопоставимы по клинико-демографическим показателям (табл. 1).

Кроме того, не было отмечено ни одного случая серьезных побочных эффектов, связанных с применением

¹ Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2013:379.

Таблица 1. Характеристика клинико-демографических показателей пациентов

Table 1. Characteristics of clinical and demographic indicators of patients

Параметр	Исследуемая группа, n = 15	Контрольная группа, n = 15	p
Мужской пол, n	5	4	0,402
Женский пол, n	10	11	
Возраст, мес.	8,0 [6,5; 23,5]	10,5 [6,5; 11]	0,98
Рост, см	68,0 [62,5; 83,5]	71,0 [69,0; 79,5]	0,45
Масса, кг	8,27 [6,95; 11,9]	8,55 [7,1; 11]	0,93
BSA, м ²	0,43 [0,34; 0,54]	0,39 [0,35; 0,47]	0,87
ДМПП, n	8,0	8,0	1,0
ДМЖП, n	7,0	7,0	
Креатинин, мкмоль/л	32,5 [24,5; 38,8]	28,5 [20,5; 25,0]	0,22
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82,5 [61,5; 96,3]	100,7 [91,2; 111,9]	0,12
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	62,0 [58,0; 67,0]	65,0 [56,0; 68,0]	0,09
Частота сердечных сокращений, уд/мин	125,0 [123,0; 131,0]	129,0 [120,0; 138,0]	0,41
SvO ₂ , %	68,0 [66,0; 77,5]	68,3 [67,0; 70,5]	0,93
Гемоглобин, г/л	123,0 [110; 127,5]	113,0 [103,5; 125,5]	0,21
Гематокрит, %	36,0 [32,0; 36,9]	34,7 [31,8; 39,0]	0,72
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	32,0 [17,7; 33,5]	22,4 [18,4; 25,5]	0,10
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	54,8 [46,2; 68,5]	66,6 [64,7; 72,6]	0,06
Нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент	0,59 [0,25; 0,71]	0,34 [0,26; 0,4]	0,07

NO, обе группы не отличались по течению интраоперационного периода (табл. 2). Интраоперационный уровень metHb не превышал безопасных значений и не имел статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами. Перевод пациента с искусственной вентиляции легких на спонтанное дыхание, перевод пациента из реанимации в профильное отделение и выписка его из стационара у всех пациентов осуществлялись в одинаковые сроки.

При стратификации пациентов по шкале pRIFLE была проведена оценка степени ОПП на основании процентного снижения исходной СКФ в послеоперационном периоде. Статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами по критериям шкалы pRIFLE

выявлено не было: показатели почасового диуреза (табл. 3) и распределение пациентов по стадиям на основании снижения СКФ (табл. 4) были сопоставимы.

Исследование показало статистически значимые различия концентраций биомаркеров почечного повреждения в исследуемой группе, получавшей NO, и в контрольной группе до появления клинических признаков ухудшения почечной функции. Хотя концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, а также СКФ не отличались между группами, концентрация NGAL в крови и моче исследуемой группы была существенно ниже. Уровни IL-18 в крови и в моче также показали статистически значимые различия через 16 ч после окончания ИК – его концентрация была ниже в исследуемой группе (табл. 5).

Таблица 2. Сравнительная оценка параметров интраоперационного периода в исследуемых группах пациентов

Table 2. Comparative assessment of intraoperative period parameters in the studied groups of patients

Параметр	Исследуемая группа, n = 15	Контрольная группа, n = 15	p
Длительность ИК, мин	71,5 [54,5; 80,25]	52,0 [42,0; 72,5]	0,14
Длительность пережатия аорты, мин	39,0 [31,7; 44,25]	24,0 [22,0; 45,5]	0,24
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	51,5 [50,0; 54,0]	55,0 [53,0; 58,0]	0,07
Частота сердечных сокращений, уд/мин	128,0 [125,0; 133,0]	126,0 [117,0; 136,0]	0,32
SvO ₂ , %	65,3 [61,0; 73,5]	63,1 [58,0; 72,5]	0,7
Vasoactive-Inotropic Score, у.е.	5,0	5,0	1,0
Гемоглобин во время ИК (самый низкий), г/л	76,0 [71,5; 83,5]	74,0 [72,0; 76,5]	0,27
Гематокрит во время ИК (самый низкий), %	24,0 [22,7; 25,75]	22,8 [22,5; 24,0]	0,07
Лактат во время ИК (самый высокий), ммоль/л	2,35 [1,97; 2,87]	2,35 [1,75; 2,43]	0,31
Объем трансфузии, мл	150,0 [142,5; 162,5]	125,0 [100,0; 162,5]	0,24
Объем трансфузии/вес	15,3 [11,8; 27,6]	16,4 [13,6; 26,9]	0,86
Объем ультрафильтрации, мл	1025,0 [900,0; 1300,0]	875,0 [775,0; 1025,0]	0,08
Объем ультрафильтрации/вес	114,0 [105,8; 155,8]	97,4 [85,5; 122,9]	0,34
Диурез, мл	175,0 [87,5; 200,0]	175,0 [145,0; 200,0]	0,97
Диурез/кг, мл/кг	21 [11,6; 28,9]	17,8 [12,9; 24,3]	0,79
Гидробаланс, мл	128,0 [-7,5; 275]	162,0 [100,0; 202,5]	0,97
Гидробаланс/кг, мл/кг	0 [-0,9; 28,5]	19,6 [12,0; 24,9]	0,33
PaO ₂ до ИК, мм рт. ст.	139,0 [127,5; 160,7]	149,0 [128,5; 148,0]	0,89
PaO ₂ после ИК, мм рт. ст.	118,0 [91,0; 126,0]	135,0 [119,7; 152,0]	0,23
PuO ₂ ¹ до ИК, мм рт. ст.	125,0 [114,3; 135,6]	117,0 [112,4; 133,2]	0,61
PuO ₂ после ИК, мм рт. ст.	138,0 [96,5; 151,6]	60,7 [57,2; 97,4]	0,03
MetHb, %	1,5 [1,35; 1,62]	1,25 [1,17; 1,4]	0,35

Примечание: PuO₂¹ – парциальное давление кислорода в моче.

Таблица 3. Сравнительная оценка параметров послеоперационного периода в исследуемых группах пациентов

Table 3. Comparative assessment of the parameters of the postoperative period in the studied groups of patients

Параметр	Исследуемая группа, n = 15	Контрольная группа, n = 15	p
Креатинин, мкмоль/л	43,0 [36,5; 50,0]	39,0 [33,5; 46,5]	0,31
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	68,5 [51,1; 83,8]	88,1 [73,0; 96,4]	0,06
Гемоглобин, г/л	120,0 [111,0; 125,0]	111,0 [98,0; 113,3]	0,16
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	51,5 [50,0; 54,0]	55,0 [53,0; 58,0]	0,07
Частота сердечных сокращений, уд/мин	128,0 [125,0; 133,0]	126,0 [117,0; 136,0]	0,32
SvO ₂ , %	74,4 [72,5; 75,4]	75,2 [72,7; 76,6]	0,84
Vasoactive-Inotropic Score, у.е.	5,0	5,0	1,0
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	72,0 [58,1; 75,5]	69,6 [61,7; 75,3]	0,8
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	20,2 [17,5; 23,5]	19,6 [15,1; 28,6]	0,93
Нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент	3,56 [2,61; 4,35]	3,57 [2,16; 5,17]	0,93
Объем полученной жидкости за 16 ч/кг	55,8 [44,7; 81,3]	75,6 [65,7; 82,3]	0,34
Баланс жидкости за 16 ч/кг, мл/кг	0 [-0,9; 28,5]	19,6 [12,0; 24,9]	0,49
Диурез, мл	541,0 [468,0; 669,5]	571,0 [413,7; 674,0]	0,85
Почасовой диурез/кг, мл/кг/ч	4,2 [3,5; 5,5]	4,2 [2,4; 5,3]	0,63
pH мочи	5,0 [4,87; 5,6]	5,2 [5,0; 5,6]	0,09
Относительная плотность мочи	1,023 [1,020; 1,025]	1,020 [1,020; 1,025]	0,1
PuO ₂ ¹ через 16 ч, мм рт. ст.	136,0 [127,1; 136,8]	128,0 [83,2; 139,3]	0,62
Длительность искусственной вентиляции легких, ч	8,0 [6,0; 9,5]	6,0 [5,0; 10,5]	0,23
Длительность пребывания в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ч	72,0 [24,0; 72,0]	43,5 [23,2; 45,2]	0,18
Длительность пребывания в стационаре, дни	8,0 [6,0; 11,0]	9,5 [8,0; 10,2]	0,53

Примечание: PuO₂¹ – парциальное давление кислорода в моче.

Таблица 4. Распределение пациентов по шкале pRIFLE

Table 4. Distribution of patients according to the pRIFLE criteria

Критерий pRIFLE (снижение СКФ)	Исследуемая группа, n = 15	Контрольная группа, n = 15	p
< 25%	9 (60%)	7 (47%)	0,505
25–49% (Risk)	6 (40%)	8 (53%)	

Таблица 5. Динамика изменения концентрации маркеров

Table 5. Dynamics of changes in marker concentration

Маркер	Контрольная точка	Исследуемая группа, n = 15	Контрольная группа, n = 15	p
NGAL (кровь), нг/мл	Исходный	106,7 [65,3; 254,5]	163,4 [113,9; 221,6]	0,34
	После ИК	352,4 [254,3; 417,1]	599 [430,6; 676,7]	0,03
	Через 16 ч	246 [141,7; 386,4]	569 [504,2; 717,3]	0,01
NGAL (моча), нг/мл	Исходный	2,95 [2,13; 6,9]	7,6 [6,14; 9,7]	0,06
	После ИК	6,4 [3,41; 8,59]	14,2 [11,4; 29,2]	0,001
	Через 16 ч	4,28 [1,8; 6,06]	12,1 [10,2; 15,3]	0,001
IL-18 (кровь), пг/мл	Исходный	5,17 [3,74; 15,7]	2,98 [1,9; 5,02]	0,1
	После ИК	7,23 [6,2; 9,26]	5,37 [3,71; 11,9]	0,67
	Через 16 ч	4,14 [2,49; 6,01]	7,4 [4,56; 7,58]	0,02
IL-18 (моча), пг/мл	Исходный	8,43 [7,74; 10,4]	9,76 [4,73; 13,2]	0,84
	После ИК	11,9 [9,39; 12,8]	12,3 [9,26; 15,9]	0,85
	Через 16 ч	8,31 [7,57; 10,28]	13,2 [8,57; 16,2]	0,047

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют, что интраоперационная донация NO в концентрации 80 ppm у детей не приводит к увеличению частоты осложнений, ухудшению клинического течения и является гемодинамически безопасной. Это подтверждается отсутствием статистически значимых различий в течение интра- и послеоперационного периодов между группами, а также отсутствием осложнений, специфически связанных с применением газа. Ключевым лабораторным показателем безопасности стал уровень метгемоглобина, который в группе NO не превышал референсных значений и не отличался от контрольной группы, что согласуется с данными литературы для применяемой концентрации [11].

Несмотря на сопоставимую стратификацию пациен-

тов по шкале pRIFLE в послеоперационном периоде, применение NO ассоциировалось с выраженным положительным влиянием на панель ранних биомаркеров ОПП. В исследуемой группе были зафиксированы статистически значимо низкие концентрации NGAL как в крови, так и в моче на этапах после ИК и через 16 ч. Важно отметить, что снижение уровня интерлейкина-18 (IL-18) в крови и моче через 16 ч также было более выраженным в группе с применением NO. Совокупность этих данных указывает на возможное подавление тубулярного повреждения и воспаления на тканевом уровне, предшествующее клиническим проявлениям. Полученное нами увеличение PuO₂ более чем в два раза (138,0 против 60,7 мм рт. ст.) согласуется с данными исследований [12, 13], где донация NO также ассоциировалась со значимым улучшени-

ем почечной оксигенации, измеряемой по PuO_2 , и коррелировала со снижением риска ОПП. Это подтверждает тот факт, что улучшение оксигенации за счет компенсации дефицита NO [8, 9] является рабочим механизмом и в педиатрической популяции.

Выбор концентрации NO в 80 ppm для настоящего исследования был основан на анализе предшествующих работ. В исследованиях на взрослых пациентах, включая лиц с хронической болезнью почек, применение NO в концентрации 40–80 ppm продемонстрировало тенденцию к снижению риска ОПП и улучшению почечной функции, в том числе за счет компенсации дефицита эндогенного NO [7, 12]. Экспериментальные данные подтверждают, что донация NO в данной концентрации не усиливает процессы апоптоза, пироптоза и некроптоза в почечной паренхиме, что дополнительно обосновывает ее безопасность [14]. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с имеющимися данными о нефропротективном потенциале NO и подтверждают обоснованность выбранного режима дозирования.

Влияние NO на системное воспаление при ИК остается предметом дискуссии, возможно, вследствие его двойственной роли в модуляции иммунного ответа [15]. В нашем исследовании мы не выявили значимого влияния донации NO на динамику нейтрофильно-лимфоцитарного коэффициента. Сравнительно низкий уровень IL-18 в исследуемой группе может отражать в большей степени локальное противовоспалительное действие в почках, чем системный эффект. Для более комплексной оценки влияния NO на системный воспалительный ответ при ИК у детей необходимы дальнейшие исследования с включением более широкой панели цитокинов.

Существующие немногочисленные клинические исследования в педиатрической популяции в основном были сфокусированы на кардиопротективных эффектах ингаляционного NO в более низких концентрациях (20 ppm) и показали улучшение гемодинамических параметров и сокращение сроков реабилитации [16, 17]. Настоящее исследование дополняет эти данные, оценивая интраоперационную донацию NO непосредственно в контур ИК именно с точки зрения нефропротекции у детей.

Проведенное пилотное исследование подтверждает безопасность и демонстрирует предварительные признаки нефропротективной эффективности интраоперационной донации NO в концентрации 80 ppm у детей, оперированных в условиях ИК. С технической точки зрения преимуществом предложенного метода является возможность использования отечественного генератора NO, что делает интраоперационную нефропротекцию доступной для практического применения. Основным ограничением работы является малый размер выборки, что не позволяет делать окончательные выводы об эффективности. Кроме того, ограниченное число контрольных точек не обеспечивает фиксирование полной динамики исследуемых биомаркеров, а увеличение объема забора крови для их анализа сопряжено с риском развития ятрогенной анемии у детей данной возрастной группы. Дальнейшие исследования на более крупных когортах должны быть направлены на подтверждение полученных результатов, оценку влияния на жесткие клинические исходы (например, потребность в заместительной почечной терапии), а также на изучение оптимальных режимов дозирования и длительности применения NO. Включение дополнительных перспективных биомаркеров повреждения почек

(KIM-1, L-FABP) позволит получить более полную картину нефропротективного эффекта.

Заключение

Главным результатом настоящего пилотного исследования является доказательство безопасности интраоперационной донации NO в концентрации 80 ppm у детей при радикальной коррекции врожденных септальных пороков сердца в условиях ИК. Безопасность подтверждается отсутствием связанных с NO осложнений, сопоставимым течением интра- и послеоперационного периода в группах, а также тем, что уровень метгемоглобина не превышал допустимых значений.

Полученные данные свидетельствуют о предварительных признаках потенциального нефропротективного эффекта применяемой методики. Этот вывод основывается на статистически значимом снижении концентраций ранних биомаркеров ОПП (NGAL и IL-18) в крови и моче, а также на повышении парциального давления кислорода в моче (PuO_2) в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты исследования обосновывают целесообразность и необходимость проведения дальнейших рандомизированных клинических испытаний на более крупной выборке.

Литература / References

1. Sharma A., Chakraborty R., Sharma K., Sethi S.K., Raina R. Development of acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2020;39(3):259–268. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.20.053>
2. Балахнин Д.Г., Черных И.И., Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Проблема диагностики острого повреждения почек у детей, оперированных в условиях искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2023;20(6):106–115. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-6-106-115>
3. Balakhnin D.G., Chernykh I.I., Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Shukevich D.L. The problem of the diagnosis of acute kidney injury in children operated under the conditions of artificial circulation. *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2023;20(6):106–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-6-106-115>
4. Kraft F., Schmidt C., Van Aken H., Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015;29(2):113–123. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2015.03.001>
5. Борщикова Т.И., Кардаш С.В., Сергеева О.Н., Цыганова М.П. Применение почечно-заместительной терапии у детей Кемеровской области. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016;(1):77–85. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-77-85>
6. Borshchikova T.I., Kardash S.V., Sergeeva O.N., Tsyganova M.P. Application renal replacement therapy in children in kemerovo region. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2016;(1):77–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-77-85>
7. 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. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2024-13-4S-217-229>
8. 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>
9. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2150OC>
10. Тё М.А., Подкошенов Ю.К., Кравченко И.В., Чурилина Е.А., Свирко Ю.С., Козлов Б.Н. и др. Нефармакологические нефропротективные стратегии в сочетании с доставкой оксида азота у кардиохирургических пациентов с хронической болезнью почек: рандомизированное контролируемое исследование. *Патология*

- кровообращения и кардиохирургия. 2024;28(4):46–58. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-4-46-58>
- Тюо М.А., Podoksenov Yu.K., Kravchenko I.V., Churilina E.A., Svirko Yu.S., Kozlov B.N. et al. Non-pharmacologic nephroprotective strategies combined with nitric oxide delivery in cardiac surgical patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2024;28(4):46–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-4-46-58>
8. Зинчук П.В., Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Балахнин Д.Г. Роль оксида азота в нефропротекции при хирургической коррекции пороков сердца у детей (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2024;21(6):122–129. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-122-129>
 - Zinchuk P.V., Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Balakhnin D.G. The role of nitric oxide in nephroprotection during surgical correction of congenital heart disease in children (literature review). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2024;21(6):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-122-129>
 9. Yu Y., Li C., Zhu S., Jin L., Hu Y., Ling X. et al. Diagnosis, pathophysiology and preventive strategies for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a narrative review. *Eur. J. Med. Res*. 2023;28(1):45. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-00990-2>
 10. Lex D. J., Tóth R., Cserép Z., Alexander S. I., Breuer T., Sápi E. et al. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac. Surg*. 2014;97(1):202–210. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.014>
 11. Лебедева А.Ю., Куренков Д.А., Балан В.М., Байдаев М.А. Метгемоглобинемия, проявляющаяся клиникой острого коронарного синдрома (клинические наблюдения). *Анестезиология и реаниматология*. 2025;(1):101–108.
 - Lebedeva A.Yu., Kurenkov D.A., Balan V.M., Baidaev M.A. Methemoglobinemia with symptoms of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2025;(1):101–108. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology2025011101>
 12. Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., Svirko Y.S., Pekarskiy S.E., Evtushenko V.V. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc Surg*. 2022;163(4):1393–1403.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.03.182>
 13. Zhu M. Z.L., Martin A., Cochrane A.D., Smith J.A., Thrift A.G., Harrop G.K., et al. Urinary hypoxia: an intraoperative marker of risk of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(12):2191–2201. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy047>
 14. Тё М.А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Кравченко И.В. и др. Влияние доставки оксида азота на процессы апоптоза, некроптоза и пироптоза в почечной паренхиме при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2024;21(3):26–33. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33>
 - Tyo M.A., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Mukhomedyanov A.V., Maslov L.N., Kravchenko I.V., Churilina E.A. et al. The influence of nitric oxide delivery on the processes of apoptosis, necroptosis and pyroptosis in the renal parenchyma after simulating cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2024;21(3):26–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33>
 15. Abramowitz L.K., Hanover J.A. Chronically elevated O-GlcNAcylation Limits nitric oxide production and deregulates specific pro-inflammatory cytokines. *Front. Immunol*. 2022;13:802336. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.802336>
 16. James C., Millar J., Horton S. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2016;42:1744–1752. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4420-6>
 17. 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. <https://doi.org/10.1186/s40560-022-00639-y>

Информация о вкладе авторов

Зинчук П.В. – написание статьи, сбор и анализ данных, статистический анализ, поиск литературы по проблематике; Ивкин А.А. – разработка дизайна исследования, участие в обсуждении результатов, статистический анализ; Балахнин Д.Г. – разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных; Сеницкая А.В. – подготовка биологических проб, выполнение иммуноферментного анализа.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Зинчук Полина Вадимовна, младший научный сотрудник, лаборатория органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца, отдел хирургии сердца и сосудов, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: zpv2706@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0006-7717-9856>.

Ивкин Артем Александрович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией органопroteкции у детей с врожденными пороками сердца, отдел хирургии сердца и сосудов, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: aai-tema@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3899-1642>.

Балахнин Дмитрий Геннадьевич, врач-анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации, ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: balakhnindm@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9479-4694>.

Сеницкая Анна Викторовна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория геномной медицины, отдел экспериментальной медицины, НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия, e-mail: sepoav1991@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-4467-8732>.

Поступила 11.04.2025;
отправлена на доработку 17.04.2025;
рецензия получена 25.12.2025;
принята к публикации 28.01.2026.

Information on author contributions

Zinchuk P.V. – writing the article, data collection and analysis, statistical analysis, literature search on the problem; Ivkin A.A. – study design, result discussion, statistical analysis; Balakhnin D.G. – study design, data collection and analysis; Sinitskaya A.V. – preparation of biological samples, performing enzyme immunoassay.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Polina V. Zinchuk, Junior Research Scientist, Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, RI CICD, Kemerovo, Russia, e-mail: zpv2706@mail.ru; <http://orcid.org/0009-0006-7717-9856>.

Artem A. Ivkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, RI CICD, Kemerovo, Russia, e-mail: aai-tema@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3899-1642>.

Dmitry G. Balakhnin, Anesthesiologist and Emergency Physician, Anesthesiology and Intensive Care Department, Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia, e-mail: balakhnindm@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9479-4694>.

Anna V. Sinitskaya, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Genomic Medicine, RI CICD, Kemerovo, Russia, e-mail: sepoav1991@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-4467-8732>.

Received 11.04.2025
Submitted for revision 17.04.2025;
review received 25.12.2025;
accepted for publication 28.01.2026.