

На правах рукописи



**Нургалиева Алина Ильмировна**

**ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА  
СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА ИЗ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА В  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

**3.1.12. Анестезиология и реаниматология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, доцент Баутин Андрей Евгеньевич

**Официальные оппоненты:**

**Ленькин Андрей Игоревич** – доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), кафедра анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского, доцент.

**Храпов Кирилл Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «18» сентября 2023 г. в 12:30 на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов Константин Викторович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

По данным Росстата в 2021 году заболевания сердечно-сосудистой системы, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и пороки сердца, по-прежнему остаются основной причиной смертности в России, что объясняет большую потребность населения в кардиохирургических вмешательствах [Росстат, 2022]. В России, как и во многих развитых странах мира, потребность в высокотехнологичной кардиохирургической помощи составляет около 1700 операций на 1 млн населения [Бокерия Л.А. и др., 2013]. Признанным фактором риска неблагоприятного клинического течения и летальности после кардиохирургических операций является легочная гипертензия (ЛГ) [Enter D.H. et al., 2016; Borde D.P. et al., 2018]. Вазодилататоры малого круга кровообращения (МКК) подтвердили свое ключевое значение в интенсивной терапии (ИТ) прекапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств [Green E.M. et al., 2012; Hargola V.P. et al., 2016]. Они улучшают гемодинамический профиль, а также положительно влияют на клиническое течение. Ингаляционный оксид азота (NO) — высокоселективный легочный вазодилататор, потенциальные преимущества которого включают снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) без системной артериальной гипотензии, вазодилатацию в хорошо вентилируемых областях легких, быстрое начало действия и достаточно низкую частоту побочных эффектов в терапевтическом диапазоне доз [Fernandes J.L. et al., 2011; Баутин А.Е. и др., 2018]. В современной медицинской практике используется NO, производимый на предприятиях и доставляемый в лечебные учреждения в баллонах под давлением 150 атм. Высокая стоимость NO, устройств подачи и дозирования, возможные сложности в закупке и доставке баллонов являются важными ограничениями для широкого использования этой терапии в кардиохирургических центрах. Альтернативным вариантом может быть использование технологии синтеза NO из атмосферного воздуха. Первый в мире аппарат, который синтезирует NO из атмосферного воздуха и разрешен для клинического применения, был создан в России и получил название АИТ-NO-01 [Буранов С.Н. и др., 2019].

Решение проблемы адекватного периоперационного сопровождения пациентов кардиохирургического профиля с прекапиллярной ЛГ требует глубокого анализа эффективности и безопасности использования ингаляции NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха в сравнении с традиционным методом подачи NO из баллонов.

## **Цель исследования**

Изучить клиническую эффективность и безопасность применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.

## **Гипотеза исследования**

Применение метода синтеза NO из атмосферного воздуха не менее эффективно и не менее безопасно, чем использование современных установок для дозирования NO из баллонов.

## **Задачи исследования**

1. Сравнить влияние ингаляции оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, и ингаляции оксида азота, поданного из баллонов, на гемодинамику и клиническое течение в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов.
2. Сравнить риск развития побочных эффектов ингаляции оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, и ингаляции оксида азота, поданного из баллонов, в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов.
3. Сравнить влияние ингаляции оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, и ингаляции оксида азота, поданного из баллонов, на гемодинамику и клиническое течение в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей.
4. Сравнить риск развития побочных эффектов ингаляции оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, и ингаляции оксида азота, поданного из баллонов, в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей.
5. На основе выполненных исследований сделать заключение об эффективности и безопасности ингаляционной терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.

## **Научная новизна исследования**

Впервые показано, что после операций на сердце у пациентов с прекапиллярной ЛГ ингаляционная терапия NO, синтезированным из атмосферного воздуха, приводит к улучшению гемодинамических показателей

МКК – снижению ЛСС и уменьшению ДЛА. Показано, что эти эффекты не менее выражены, чем при ингаляции NO, полученного из баллонов.

В выполненном исследовании впервые продемонстрировано, что в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств клинические результаты ингаляционной терапии NO, синтезированным из атмосферного воздуха, не отличаются от результатов ингаляционной терапии NO, полученным из баллонов.

Впервые доказано, что после операций на сердце ингаляционная терапия NO, синтезированным из атмосферного воздуха, не менее безопасна, чем ингаляционная терапия NO, полученным из баллонов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выполненное исследование посвящено актуальной проблеме оптимизации ингаляционной терапии NO в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Важным теоретическим результатом выполненной работы стало подтверждение возможности благоприятного влияния NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха, на гемодинамические показатели МКК у пациентов с прекапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Проведенное исследование значимо для практической кардиоанестезиологии ввиду того, что продемонстрировало одинаковую эффективность и безопасность метода синтеза NO из атмосферного воздуха и метода подачи этого газа из баллонов при использовании у пациентов в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. В клинических условиях метод синтеза NO из атмосферного воздуха может быть альтернативой методу подачи из баллонов.

### **Методология и методы исследования**

В основе работы лежит одноцентровое когортное исследование с ретроспективным контролем, целью которого была оценка влияния двух методов доставки NO на течение раннего послеоперационного периода с углубленным изучением гемодинамического профиля и клинических показателей. В это исследование включили 200 пациентов: 110 взрослых и 90 детей.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, выполненных у взрослых пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией, ингаляция оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, не менее эффективна и безопасна, чем ингаляция оксида азота, поданного из баллонов.

2. В раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, выполненных у детей с прекапиллярной легочной гипертензией, ингаляция оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, не менее эффективна и безопасна, чем ингаляция оксида азота, поданного из баллонов.
3. В послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств метод синтеза оксида азота из атмосферного воздуха является полноценно альтернативным методу подачи оксида азота из баллонов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.12. Аnestезиология и реаниматология.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ. Выработанные подходы используются в клинической деятельности отделений анестезиологии и реанимации для пациентов кардиохирургического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Диссертационное исследование выполнено на анализе достаточного числа наблюдений, с привлечением современных методов лабораторного и инструментального контроля, для обработки результатов использован общепризнанный современный статистический аппарат. Указанные подходы позволили сформулировать в диссертационной работе достоверные выводы, заключения и рекомендации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 научные статьи напечатаны в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, одна из которых в журнале индексируемом в международной базе данных Scopus.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на XVIII Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (23.05.2021 г., Геленджик); на Форуме анестезиологов и реаниматологов России (09.10.2021 г.,

Москва); на 627-ом заседании Научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербурга (24.11.2021 г., Санкт-Петербург).

### **Участие автора в получении результатов исследования**

В ходе выполнения работы автор непосредственно участвовал в составлении дизайна исследования, отборе пациентов, лечении в ближайшем послеоперационном периоде после проведенных кардиохирургических вмешательств. Автор самостоятельно выполнил статистический анализ собранных данных и интерпретацию полученных результатов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и таблиц. Работа содержит 14 рисунков и 21 таблицу. Библиографический указатель включает 149 источников, из них 31 отечественных и 118 иностранных авторов

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В основе работы лежит одноцентровое когортное исследование с ретроспективным контролем, выполненное в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ в период с 01.07.2019 г. по 12.05.2020 г. Протокол исследования был одобрен Советом по этике Министерства здравоохранения РФ (Заключение № 17 от 14.01. 2019 г.) и локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» на заседании 13.05.2019 г. (выписка № 050519 из протокола заседания 06-19).

Результаты применения метода синтеза НО из атмосферного воздуха с использованием аппарата АИТ-НО-01 (группа исследования) сравнивали с результатами, полученными в группе ретроспективного контроля при применении устройства для дозирования НО из баллонов NOXBOX Mobile (Bedfont, Великобритания). Пациентам группы ретроспективного контроля оперативные вмешательства на сердце были выполнены в период с января 2018 г. по июль 2019 г. Исследование проводили в двух клинических группах – группе взрослых пациентов и в группе детей.

В соответствии с целью и задачами работы для участия в исследовании были сформулированы следующие критерии включения взрослых пациентов:

наличие подписанного информированного согласия; наличие ЛГ по данным дооперационной ЭхоКГ; выполненная операция на сердце в условиях ИК; искусственная вентиляция легких (ИВЛ) через эндотрахеальную трубку; прекапиллярная ЛГ в послеоперационном периоде (ДЛАср. не менее 25 мм рт. ст., ДЗЛА не более 15 мм рт. ст.).

Критерии невключения взрослых пациентов: метгемоглобинемия; геморрагический диатез; тяжелая левожелудочковая недостаточность (III и IV функционального класса); внутричерепное кровоизлияние.

Всего в исследование было включено 110 взрослых пациентов (52 мужчины и 58 женщин), 55 больных составили группу клинического исследования, 55 - группу ретроспективного контроля.

Критерии включения детей: наличие подписанного законными представителями информированного согласия; перенесенное оперативное вмешательство на сердце; ИВЛ через эндотрахеальную трубку; прекапиллярная ЛГ, ДЛАсис. не менее 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ.

Критерии невключения детей в исследование: метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная); геморрагический диатез; тяжелая левожелудочковая недостаточность (III и IV функционального класса); внутричерепное кровоизлияние.

Всего включили 90 детей. 45 пациентов вошли в группу клинического исследования (применение аппарата АИТ-НО-01), 45 — в группу ретроспективного контроля (использование метода подачи газа из баллона). Из 90 пациентов 28 были новорожденными и 62 ребенка были старше 28 дней. Включили 40 мальчиков и 50 девочек.

Подготовка пациентов к оперативным вмешательствам, анестезия, ИК и интенсивная терапия в послеоперационном периоде осуществлялись у всех участников стандартно в соответствии с внутренними протоколами, утвержденными в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Интраоперационный мониторинг включал инвазивное измерение АД, постановку катетера Swan-Ganz с контролем центрального венозного давления (ЦВД), ДЛА и показателей центральной гемодинамики, определяли EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, проводили 7-канальную ЭКГ, термометрию в прямой кишке и носоглотке, учитывали диурез.

В соответствии с дизайном исследования ингаляционная терапия НО проводилась в послеоперационном периоде у пациентов с прекапиллярной ЛГ. Осуществлялась подача НО в дыхательный контур аппарата ИВЛ с целевой концентрацией во вдыхаемой смеси 20 ррт до момента перевода пациентов на самостоятельное дыхание. Линия подачи смеси, содержащей НО, подключалась к магистрали вдоха на расстоянии не менее 30 см от эндотрахеальной трубки. У

пациентов группы исследования для ингаляционной терапии NO использовали аппарат АИТ-NO-01, в группе ретроспективного контроля - устройства для дозирования NO из баллонов NOXBOX Mobile.

С целью контроля эффективности ингаляционной терапии NO оценивали комплекс гемодинамических параметров большого и малого кругов кровообращения. Показатели гемодинамики у взрослых пациентов измеряли с использованием катетера Swan-Ganz, у детей – с использованием трансторакальной ЭхоКГ и инвазивного мониторинга. ЭхоКГ проводили до ингаляции NO, через 1 ч, 12 ч и 24 ч после начала ингаляции. Кроме того, проводили анализ инотропной и вазопрессорной терапии с учетом вазоактивно-инотропного индекса (ВИИ). Среди показателей клинического течения были выбраны продолжительность респираторной поддержки, ингаляционной терапии NO и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), учитывали риск развития и характеристику осложнений, летальность. Для оценки безопасности учитывали случаи развития побочного эффекта терапии NO — повышение концентрации диоксида азота ( $\text{NO}_2$ ) в магистрали вдоха более 2 ppm за весь период ингаляции NO. Кроме того, оценивали содержание метгемоглобина (MetHb) в артериальной крови, исследования выполняли перед началом ингаляции NO, затем каждые 6 ч. В группе ретроспективного контроля данные об указанных выше показателях эффективности и безопасности ингаляционной терапии NO были получены при изучении медицинской документации.

Данные, полученные в ходе исследования, были обработаны с применением современных методов статистического анализа. После проверки гипотезы о нормальном характере распределения выполняли сравнения количественных показателей с использованием параметрических и непараметрических методов, сравнения качественных признаков с применением точного критерия Фишера.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

### **Исследование метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов**

Данные об исходных антропометрических характеристиках и показателях состояния МКК взрослых пациентов, включенных в группы исследования и ретроспективного контроля, представлены в Таблице 1. Значимых различий в указанных показателях между группами обнаружено не было.

*Влияние ингаляции NO на показатели гемодинамики малого круга кровообращения у взрослых пациентов исследуемых групп.* Как следует из представленных в Таблице 2 данных, ингаляция NO оказывала вазодилатирующее

воздействие на сосуды МКК как у пациентов группы исследования, так и в контрольной группе.

Таблица 1 - Данные об исходном состоянии взрослых пациентов, включенных в группы исследования ( $M \pm SD$ ),  $n = 110$

Показатель	Группа исследования, $n = 55$	Группа контроля, $n = 55$
Возраст, лет	$63,4 \pm 10,9$	$62,9 \pm 9,7$
Мужской пол, $n$ (%)	25 (45,5)	27 (49,1)
Вес, кг	$78,5 \pm 14,9$	$78,2 \pm 14,7$
Рост, см	$167,1 \pm 10,4$	$165,2 \pm 11,2$
Исходное ДЛАср., мм рт. ст.	$26,9 \pm 3,3$	$27,7 \pm 4,2$
Исходное ЛСС, дин·сек·см <sup>-5</sup>	$251,1 \pm 80,2$	$255,8 \pm 89,3$
Сопутствующие заболевания, $n$ (%)	ИБС	36 (65,5)
	ГБ	43 (78,2)
	ХСН II ФК по NYHA	49 (89,1)
АКШ и протезирование/ пластика клапана сердца, $n$ (%)	19 (34,5)	24 (43,6)
Протезирование/пластика МК, $n$ (%)	17 (30,9)	15 (27,3)
Протезирование АК, $n$ (%)	13 (23,6)	11 (20)
Прочие операции на сердце, $n$ (%)	6 (10,9)	5 (9,1)

Выполненное исследование не выявило значимых различий в выраженности снижения сопротивления МКК при использовании двух методов подачи НО. В группе исследования медиана снижения ЛСС за первый час терапии составила 38,5 (18,8; 57,1) %, в контрольной группе - 30 (16,4; 45,7) %, различие между группами не значимое ( $p = 0,192$ ). ЛСС снизилось более чем на 10% у 85,5% пациентов группы исследования и у 80% пациентов группы контроля, различие не значимо ( $p = 0,3$ ).

Мы обнаружили статистически значимое снижение ДЛАср как при применении аппарата АИТ-НО-01, так и при подаче НО из баллонов (Рисунок 1). Межгрупповых различий в степени снижения ДЛА найдено не было. Так, в группе исследования через час ингаляции НО медиана ДЛАср снизилась на 20 (9,7; 37,1) %, а в контрольной группе - на 18 (8,9; 36,5) %, различие не значимое ( $p = 0,48$ ). ДЛАср снизилось более чем на 10% у 78,2% пациентов группы исследования и у 74,5% пациентов группы контроля, различие по этому показателю статистически не значимо ( $p = 0,41$ ).

Таблица 2 - Изменения показателей гемодинамики МКК на фоне ингаляции NO у взрослых пациентов, медиана (Q1; Q3), n = 110

Показатель	Группа	Исходно	Через 1 ч ингаляции NO
ДЛАсис, мм рт. ст.	исследование	40 (38; 45)	30 (27; 38)***
	контроль	41 (39; 45)	30 (28; 39)***
ДЛАср, мм рт. ст.	исследование	25 (25; 28)	21 (17; 26)***
	контроль	26 (25; 28)	21 (18; 26)***
ДЛАдиаст, мм рт. ст.	исследование	18 (16; 20)	15 (12; 18)***
	контроль	17 (15; 20)	14 (12; 17)***
ДЗЛА мм рт. ст.	исследование	14 (12; 15)	14 (13; 16)
	контроль	13 (11; 15)	13 (12; 15)
ЛСС, дин·сек·см <sup>-5</sup>	исследование	231 (185; 311)	150 (103; 190)***
	контроль	252 (182; 315)	152 (135; 198)***
ЦВД, мм рт. ст.	исследование	8 (7; 11)	8 (6; 10)
	контроль	9 (8; 11)	8 (7; 11)

\*\*\* - p < 0,001

Таким образом, мы подтвердили значимое снижение сопротивления и давления в МКК в ответ на ингаляцию NO. При использовании метода синтеза NO из атмосферного воздуха эти эффекты были не менее выражены, чем при традиционной подаче NO из баллонов.

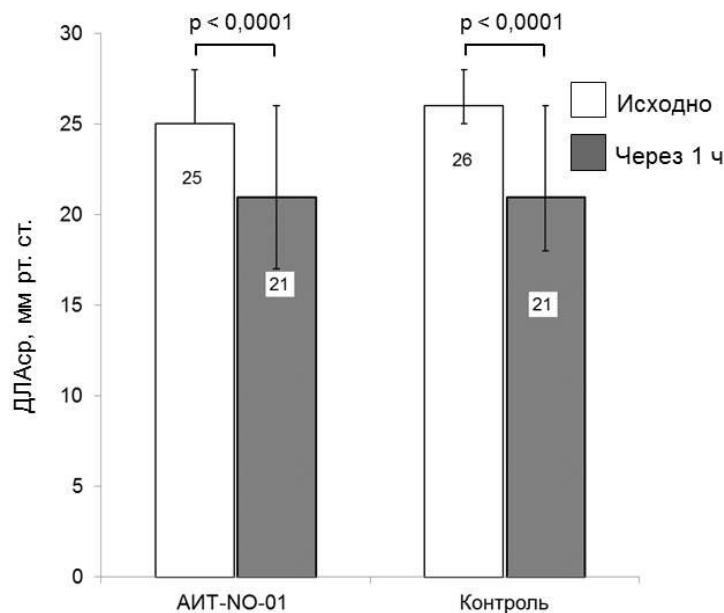


Рисунок 1 - Снижение среднего давления в легочной артерии при ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 и при использовании устройства для подачи NO из баллонов

*Влияние ингаляции NO на показатели гемодинамики большого круга кровообращения у взрослых пациентов.* Проведенный анализ показал, что через 1 час после начала применения ингаляция NO не оказывала влияния на гемодинамику большого круга (Таблица 3).

Таблица 3 – Изменения показателей гемодинамики большого круга кровообращения на фоне ингаляции NO у взрослых пациентов, медиана (Q1; Q3), n = 110

Показатель	Группа	Исходно	Через 1ч ингаляции NO
ИУО, мл/м <sup>2</sup>	исследование	28,1 (23,7; 35,3)	29,4 (24,3; 37,8)
	контроль	28,9 (24,8; 36,4)	29,9 (25,5; 38,2)
АДср, мм рт. ст.	исследование	84 (74; 92)	80 (75; 86)
	контроль	80 (72; 90)	81 (76; 88)
ДЗЛА мм рт. ст.	исследование	14 (12; 15)	14 (13; 16)
	контроль	13 (11; 15)	13 (12; 15)
ОПСС, дин·сек·см <sup>-5</sup>	исследование	1318 (1048; 1700)	1209 (934; 1637)
	контроль	1382 (1093; 1802)	1311 (1022; 1797)

*Клинические показатели течения послеоперационного периода у взрослых пациентов исследуемых групп.* Медиана продолжительности применения ИВЛ/ВВЛ от момента начала использования аппарата АИТ-NO-01 составила 7,3 (4,5; 13,8) ч, в группе контроля - 8,2 (5; 14,1) ч, различия не значимы (Рисунок 2).

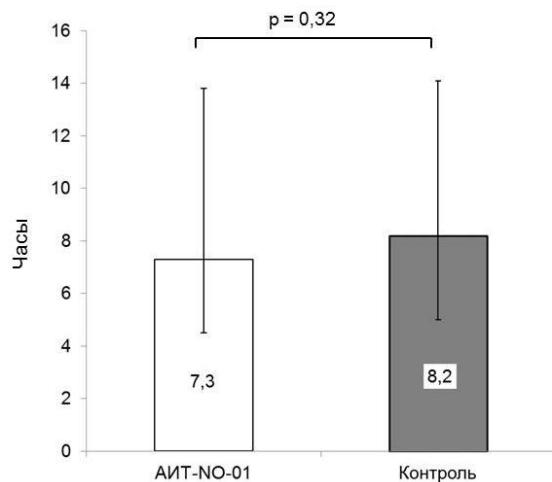


Рисунок 2 – Продолжительность ИВЛ/ВВЛ от момента начала использования ингаляционной терапии NO у пациентов исследуемых групп.  
Данные представлены как медиана (Q1; Q3)

В случаях использования аппарата АИТ-NO-01 медиана продолжительности пребывания в ОРИТ составила 23,2 (21,3; 46) ч. В группе контроля медиана срока пребывания в ОРИТ составила 24 (22; 45,3) ч. Различия не значимы, p = 0,4.

Исследуемые группы не различались по частоте развития осложнений раннего послеоперационного периода (Таблица 4). Летальных исходов в группе исследования и в группе контроля не было.

Таблица 4 – Осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов исследуемых групп, n (%) , n = 110

Показатель	Группа исследования, n = 55	Группа контроля, n = 55
ОНМК по ишемическому типу	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Судороги	0	1 (1,8%)
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	4 (7,3%)	5 (9,1%)
ОСН, требовавшая инотропной терапии с ВИИ более 10 усл. ед.	12 (21,8%)	11 (20%)
Число пациентов с осложнениями	14 (25,5%)	15 (27,3%)

Таким образом, выполненное исследование позволяет сделать заключение о том, что метод синтеза NO из атмосферного воздуха клинически не менее эффективен, чем метод подачи NO из баллонов.

*Побочные эффекты ингаляционной терапии NO, выявленные у взрослых пациентов.* Данные о содержании в дыхательной смеси NO<sub>2</sub> - токсического побочного продукта ингаляционной терапии NO, представлены в Таблице 5. Мы не обнаружили нарастания содержания NO<sub>2</sub> как при использовании аппарата АИТ-NO-01, так и при подаче NO из баллонов.

Таблица 5– Содержание NO<sub>2</sub> (ppm) в дыхательной смеси взрослых пациентов на этапах исследования, медиана (Q1; Q3), n = 110

Этап исследования	Группа исследования, n = 55	Группа контроля, n = 55
1 ч ингаляции NO	0,5 (0,2; 0,6)	0,4 (0,2; 0,5)
6 ч ингаляции NO	0,5 (0,2; 0,6)	0,5 (0,2; 0,6)
12 ч ингаляции NO	0,4 (0,2; 0,6)	0,5 (0,2; 0,7)
18 ч ингаляции NO	0,25 (0,2; 0,4)	0,4 (0,2; 0,6)
24 ч ингаляции NO	0,3 (0,2; 0,5)	0,4 (0,2; 0,6)

При использовании аппарата АИТ-NO-01 отмечен один случай (1,8%) превышения NO<sub>2</sub> предельно допустимой концентрации 2 ppm. При применении

устройства дозирования из баллонов было выявлено три таких случая (5,5%), различие не значимо ( $p = 0,3$ ).

Основной механизм токсического воздействия NO – соединение с молекулой гемоглобина и образование MetHb. Данные о концентрации MetHb в крови пациентов на этапах исследования представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Концентрация MetHb в крови взрослых пациентов на этапах исследования, медиана (Q1; Q3),  $n = 110$

Этап исследования	Группа исследования, $n = 55$	Группа контроля, $n = 55$
До ингаляции NO	1,5 (1,3; 1,8)	1,2 (1; 1,6)
1 ч ингаляции NO	2,1 (1,8; 2,5)*	2,4 (2; 2,8)*
6 ч ингаляции NO	1,9 (1,4; 2,5)*	2,1 (1,5; 2,6)*
12 ч ингаляции NO	2,3 (1,2; 2,7)*	2,3 (1,2; 2,7)*
18 ч ингаляции NO	2,25 (1,8; 2,7)*	2,4 (1,7; 2,6)*
24 ч ингаляции NO	2,3 (1,6; 2,6)*	2,3 (1,5; 2,6)*

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с исходными значениями

Ингаляция NO сопровождалась статистически значимым ростом содержания MetHb уже через час после начала терапии в обеих группах. Статистически значимых различий в концентрации MetHb между группой исследования и группой подачи NO из баллонов обнаружено не было. В группе синтеза NO из атмосферного воздуха обнаружено 5 (9,1%) случаев превышения концентрацией MetHb уровня 3%, при подаче NO из баллонов отмечено 6 (10,9%) таких ситуаций, различие не значимо ( $p = 0,5$ ).

### **Исследование метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей**

Данные об исходных антропометрических характеристиках и показателях состояния МКК у перенесших кардиохирургические операции детей, включенных в исследование, представлены в Таблице 7. Не было обнаружено значимых различий в антропометрических характеристиках и в проявлениях прекапиллярной ЛГ до начала терапии NO.

*Влияние ингаляции NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха на показатели гемодинамики у детей.* Данные об изменениях показателей гемодинамики в ответ на начало ингаляции NO в исследуемых группах представлены в Таблице 8.

Таблица 7 - Данные об исходных антропометрических характеристиках и показателях состояния МКК детей, включенных в группы исследования, n = 90

Показатель	Группа исследования, n = 45	Группа контроля, n = 45
Возраст, лет	0,42 (0,08; 1,4)	0,25 (0,08; 0,42)
Мужской пол, n (%)	15 (33,3)	25 (55,6)
Новорожденные, n (%)	13 (28,9)	15 (33,3)
Вес, кг	5,7 (3,5; 9,95)	4,9 (3,7; 6,2)
Рост, см	63 (54; 79)	60 (54; 68)
ППТ, м <sup>2</sup>	0,31 (0,22; 0,47)	0,29 (0,24; 0,34)
Исходное ДЛАсис., мм рт. ст.	45 (42; 45)	45 (42; 50)
Нарушения ритма сердца, n (%)	5 (11,1)	4 (8,9)
ХСН II ФК по Ross R.D., n (%)	41 (91,1)	42 (93,3)
Коррекция транспозиции магистральных сосудов, n (%)	10 (22,2)	12 (26,7)
Пластика септальных дефектов, n (%)	24 (53,3)	19 (42,2)
Коррекция аномалий легочной артерии, n (%)	3 (6,7)	4 (8,9)
Прочие вмешательства на сердце, n (%)	8 (17,8)	10 (22,2)

Таблица 8 – Изменения показателей гемодинамики у детей на фоне ингаляции оксида азота, медиана (Q1; Q3), n = 90

Показатель	Группа	Исходно	Через 1ч ингаляции НО
ДЛАсис, мм рт. ст.	исследование	45 (42; 45)	30 (24; 35)***
	контроль	45 (42; 50)	33 (25; 36)***
АДср, мм рт. ст.	исследование	67 (57; 74)	63 (53; 68)
	контроль	66 (58; 77)	65 (56; 70)
ЦВД, мм рт. ст.	исследование	8 (7; 10)	9 (7; 10)
	контроль	9 (7; 11)	9 (6; 10)
ЧСС, уд./мин	исследование	144 (132; 158)	150 (136; 155)
	контроль	148 (135; 155)	149 (137; 159)

\*\*\* - p < 0,001, в сравнении с исходными значениями

Как следует из данных, приведенных в Таблице 8, через один час ингаляции НО с применением аппарата АИТ-НО-01 отмечено значимое снижение ДЛАсис. на 33,3%. В группе контроля также отмечено статистически значимое снижение

ДЛАсис. на 26,7%. ДЛАсис. снизилось на 10% и более у 88,9% детей группы исследования и у 84,4% пациентов группы контроля, различие не значимое ( $p = 0,4$ ). Таким образом, ингаляционная терапия NO аппаратом АИТ-NO-01 была не менее эффективна в отношении снижения давления в МКК, чем при методе подачи NO из баллонов.

Данные об изменениях показателей гемодинамики и газообмена у детей на протяжении первых 24 ч ингаляции NO представлены в Таблице 9. Мы обнаружили стабильные параметры гемодинамики большого круга кровообращения в течение всего периода ингаляции NO как при использовании аппарата АИТ-NO-01, так и в группе контроля.

Таблица 9 - Изменения показателей гемодинамики и газообмена у детей на протяжении 24 ч ингаляции NO, медиана (Q1; Q3),  $n = 90$

Показатель	Группа	Исходно	12 ч	24 ч
АДср, мм рт. ст.	исслед.	67 (57; 74)	64 (55; 73)	67 (60; 79)
	Контроль	66 (58; 77)	65 (58; 74)	67 (59; 79)
ЦВД, мм рт. ст.	исслед.	8 (7; 10)	10 (9; 11)	9 (8; 11)
	Контроль	9 (7; 11)	10 (9; 11)	10 (9; 11)
ВИИ, усл. ед.	исслед.	8 (2; 22)	6 (2; 18)	1,5 (0; 8)*
	контроль	7 (3; 22)	5 (2; 18)	2 (0; 10)*
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	исслед.	146 (112; 219)	136 (117; 178)	135 (102; 160)
	контроль	152 (121; 232)	138 (114; 182)	140 (112; 162)
SvO <sub>2</sub> , %	исслед.	72 (64; 79)	70 (63; 77)	69 (63; 76)
	контроль	71 (63; 78)	70 (64; 77)	69 (64; 77)
Лактат, ммоль/л	исслед.	1,5 (1,2; 3,5)	2,4 (1,5; 3,4)	2 (1,3; 3,5)
	контроль	1,6 (1,2; 3,6)	2,5 (1,8; 3,9)	2 (1,1; 3,1)

\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с исходными значениями

Отсутствие негативного влияния ингаляции NO на производительность сердца подтверждалось обнаруженным снижением доз использованных инотропных и вазоактивных препаратов. Мы не обнаружили значимого снижения SvO<sub>2</sub> на фоне ингаляции NO, как в группе синтеза NO из атмосферного воздуха, так и в группе контроля. Выполненный анализ выявил тенденцию к увеличению содержания лактата в сравнении с исходными значениями в обеих группах, не получившую статистического подтверждения. По нашему мнению, оно связано не столько со снижением доставки кислорода, сколько с нарушением его утилизации на фоне системного воспалительного ответа, типичного для раннего послеоперационного периода в детской кардиохирургии.

Принимая во внимание представленные выше сведения, можно сделать заключение о том, что ингаляция NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха, в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей приводит к значимому и устойчивому снижению ДЛА. Мы не обнаружили отрицательного воздействия ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 на функцию ЛЖ, его перегрузку объемом или снижение производительности, что подтверждалось сохранной оксигенацией, стабильными показателями доставки кислорода и доказанным снижением доз инотропных и вазоактивных препаратов. Сравнение влияния на показатели гемодинамики ингаляции NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха и путем подачи из баллонов, не выявило межгрупповых различий ни на одном из этапов исследования.

*Клиническое течение послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств у детей при использовании исследуемых методов подачи NO .* При использовании в послеоперационном периоде ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 медиана продолжительности ИВЛ/ВВЛ составила 12 (2; 28) ч. В группе контроля, медиана этого показателя была равна 14 (12,2; 70,5) ч, различие значимо ( $p = 0,01$ ). Длительность пребывания пациентов в ОРИТ не различалась между группами и составила 96 (21,7; 168) ч при использовании аппарата АИТ-NO-01 и 112 (22,4; 196) ч в группе контроля.

Структура и частота развития осложнений раннего послеоперационного периода значимо не различались между исследуемыми группами (Таблица 10).

В группе применения аппарата АИТ-NO-01 был отмечен один летальный исход. Причиной смерти ребенка была полиорганская недостаточность на фоне тяжелого сепсиса, вызванного пневмонией. Указанные осложнения не были связаны с применением аппарата АИТ-NO-01, летальный исход развился через семь суток после прекращения терапии NO.

В группе контроля скончался один ребенок. Причиной смерти было профузное легочное кровотечение через 10 суток после прекращения ингаляции NO с применением устройства NOXBOX Mobile.

Представленные выше данные указывают на то, что большинство показателей клинического течения раннего послеоперационного периода не различались между группами синтеза NO из воздуха и подачи NO из баллонов.

*Обнаруженные у детей побочные эффекты ингаляционной терапии NO.* В Таблице 11 представлены данные о содержании в дыхательной смеси NO<sub>2</sub> при проведении ингаляционной терапии NO у детей. Ни на одном из этапов не было найдено значимых межгрупповых различий в содержании NO<sub>2</sub>.

Таблица 10 – Осложнения раннего послеоперационного периода у детей исследуемых групп, n (%), n = 90

Показатель	Группа исследования, n = 45	Группа контроля, n = 45
Судороги	0	1 (2,2%)
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	1 (2,2%)	0
Необходимость в проведении ВЭКС	1 (2,2%)	3 (6,7%)
Парез правого купола диафрагмы	2 (4,4%)	0
Острая сердечная недостаточность, требовавшая инотропной терапии с ВИИ более 10 усл. ед.,	8 (17,8%)	7 (15,6%)
Парез кишечника	1(2,2%)	0
Пневмония	1 (2,2%)	0
Послеоперационные кровотечения	0	2 (3,6%)
Ателектазы, потребовавшие повторной интубации трахеи и перевода на ИВЛ	0	2 (3,6%)
Число детей с осложнениями	12 (26,7%)	13 (28,9%)

\*\* - p = 0,01 при межгрупповом сравнении

При использовании аппарата АИТ-НО-01 у детей не было отмечено ни одного случая превышения NO<sub>2</sub> предельно допустимой концентрации 2 ppm. При применении метода подачи NO из баллона было зарегистрировано 4 (8,9%) таких случая, различие между группами не значимое (p = 0,058).

Таблица 11 – Содержание NO<sub>2</sub> (ppm) в дыхательной смеси у детей на этапах исследования, медиана (Q1; Q3), n = 90

Этап исследования	Группа исследования, n = 45	Группа контроля, n = 45
1 ч ингаляции NO	0,7 (0,3; 0,8)	0,8 (0,4; 1)
6 ч ингаляции NO	0,9 (0,7; 1)	0,9 (0,6; 1,1)
12 ч ингаляции NO	0,9 (0,6; 1)	1 (0,6; 1,3)
18 ч ингаляции NO	0,7 (0,5; 0,9)	0,9 (0,5; 1,1)
24 ч ингаляции NO	0,9 (0,5; 1,2)	0,9 (0,6; 1,2)

Мы обнаружили закономерный рост содержания MetHb при ингаляции NO в сравнении с исходными значениями, причем на этапах 1 ч и 6 ч это получило статистическое подтверждение (Таблица 12). Статистически значимых различий в

концентрации MetHb между группами исследования и не было обнаружено ни на одном из этапов исследования.

Таблица 12 - Данные о содержании MetHb (%) в крови детей при проведении ингаляционной терапии NO, медиана (Q1; Q3), n = 90

Этап исследования	Группа исследования, n = 45	Группа контроля, n = 45
До ингаляции NO	1,6 (1,4; 1,8)	1,3 (1; 1,6)
1 ч ингаляции NO	1,9 (1,6; 2,5)*	2,1 (1,5; 2,6)*
6 ч ингаляции NO	2,6 (1,9; 2,8)*	2,5 (2,1; 2,9)*
12 ч ингаляции NO	2 (1,4; 2,7)	2,4 (1,9; 2,8)*
18 ч ингаляции NO	2,1 (1,5; 2,8)	2,2 (1,6; 2,6)
24 ч ингаляции NO	2,3 (1,6; 2,9)	2,1 (1,5; 2,6)

\* - p < 0,05, при сравнении с исходными значениями

В группе синтеза NO из атмосферного воздуха отмечено 7 (15,6%) случаев превышения концентрации MetHb уровня 3%, что потребовало временного снижения дозы NO до 10 ppm. При подаче NO из баллонов увеличение уровня MetHb наблюдалось у 6 пациентов (13,3%), различие между группами статистически не значимо (p = 0,5).

Полученные данные свидетельствуют об одинаковой безопасности метода синтеза NO из атмосферного воздуха и метода подачи NO из баллонов в отношении риска развития и тяжести побочных эффектов – образования NO<sub>2</sub> и MetHb в послеоперационном периоде у детей. Оба метода продемонстрировали относительно невысокий риск развития побочных эффектов и возможность их своевременного и надежного устранения.

## ВЫВОДЫ

1. У взрослых пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией после операций на сердце ингаляция NO, синтезированного из атмосферного воздуха, позволила снизить сосудистое сопротивление малого круга на 38,5 % и среднее давление в легочной артерии на 20 %. При использовании метода подачи NO из баллонов эти показатели снизились на 30% и 18%, соответственно, различие между группами не значимо. Между группами синтеза NO из атмосферного воздуха и подачи этого газа из баллонов не было обнаружено значимых различий в показателях клинического течения раннего послеоперационного периода.

2. Выполненное исследование не выявило значимых различий в риске развития побочных эффектов ингаляции NO после операций на сердце у взрослых пациентов между методами синтеза NO из атмосферного воздуха и дозирования

этого газа из баллонов. Превышение концентрации  $\text{NO}_2$  уровня 2 ppm обнаружено в 1,8 % случаев использования метода синтеза NO из атмосферного воздуха и в 5,5 % случаев при подаче NO из баллонов, различие между группами не значимо. В исследуемых группах уровень метгемоглобина не превышал 5 %.

3. У детей с прекапиллярной легочной гипертензией после операций на сердце ингаляция NO, синтезированного из атмосферного воздуха, позволила снизить систолическое давление в легочной артерии на 33,3 %. При использовании метода подачи NO из баллонов этот показатель снизился на 26,7 %, различие между группами не значимо. При использовании метода синтеза NO из атмосферного воздуха продолжительность искусственной вентиляции легких составила 12 (2; 28) ч, а при применении метода подачи NO из баллонов - 14 (12,2; 70,5) ч, различие между группами статистически значимо. Другие показатели клинического течения раннего послеоперационного периода значимо не различались между группами.

4. Исследование не выявило значимых различий в риске развития побочных эффектов ингаляции NO после операций на сердце у детей между методами синтеза NO из атмосферного воздуха и подачи NO из баллонов. В группе метода синтеза NO из атмосферного воздуха не было случаев превышения концентрации  $\text{NO}_2$  уровня 2 ppm, в группе подачи NO из баллонов было обнаружено 8,9 % таких случаев, различие между группами не значимо. В исследуемых группах уровень метгемоглобина не превышал 5 %.

5. Проведенные исследования показали, что у взрослых пациентов и детей с прекапиллярной легочной гипертензией после операций на сердце ингаляция NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха не менее эффективна и безопасна, чем ингаляция NO с применением метода подачи NO из баллонов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для терапии прекапиллярной легочной гипертензии после операций на сердце у взрослых и детей может быть использована ингаляция NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха с применением аппарата АИТ-NO-01. Указанный метод не менее эффективен и безопасен, чем подача NO из баллонов.

2. Линия подачи NO из аппарата синтеза должна подключаться в магистраль вдоха контура ИВЛ на расстоянии не менее 30 см от эндотрахеальной трубки.

3. Линия отбора проб для газоанализа NO и  $\text{NO}_2$  должна подключаться в магистраль вдоха контура ИВЛ, максимально близко к эндотрахеальной трубке.

4. Значение концентрации  $\text{NO}_2$  во вдыхаемой газовой смеси, при которой включается сигнал тревоги и прекращается синтез NO<sub>2</sub>, должно быть равно 2 ppm.

5. При проведении ингаляционной терапии NO с использованием метода синтеза NO из атмосферного воздуха необходимо не реже 4 раз в сутки контролировать концентрацию MetHb в артериальной крови.

6. В случае превышения концентрации MetHb в артериальной крови уровня 3% следует в два раза снизить концентрацию NO. Это позволит не допустить превышения MetHb критического уровня 5%.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Важным направлением исследований, нацеленным на повышение эффективности интенсивной терапии пациентов с ЛАГ следует считать отработку методики использования аппаратов синтеза NO из атмосферного воздуха у пациентов при сохраненном самостоятельном дыхании. Это позволит продлить благоприятное влияние NO на МКК в период после экстубации больных, а также даст возможность применять терапию NO в дооперационном периоде.

Подача NO непосредственно в газовую смесь оксигенаторов позволяет доставлять NO в кровоток и снижать системную воспалительную реакцию, вызванную экстракорпоральным контуром АИК или ЭКМО. Кроме того, в этом случае NO связывает свободный гемоглобин (Hbf) – токсический продукт, образующийся при работе АИК и систем ЭКМО. Поэтому дальнейшее развитие темы диссертации необходимо направить на изучение возможности использования NO, полученного из атмосферного воздуха, не только ингаляционно, но и путем доставки газовой смеси непосредственно в кровоток.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Баутин, А.Е. Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование / А.Е. Баутин, В.Д. Селемир, **А.И. Нургалиева** [и др.] // **Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова** – 2021. – № 3. – С. 98-107. (ВАК)

2. Мазурок, В.А. Объемно-компрессионная осциллометрия для оценки гемодинамики у взрослых с некорректированными врожденными пороками сердца и легочной артериальной гипертензией / В.А. Мазурок, **А.И. Нургалиева**, А.Е. Баутин [и др.] // **Анестезиология и реаниматология** – 2022. - №6. - С. 58-67. (ВАК, Scopus)

3. Баутин, А.Е. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств / А.Е. Баутин,

В.Д. Селемир, **А.И. Шафикова** [и др.] // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8. – № 1. – С. 38-50.

4. Баутин, А.Е. Изменения в системе кровообращения и их фармакологическая коррекция при острой дыхательной недостаточности / А.Е. Баутин, В.В. Осовских, А.О. Маричев, **А.И. Шафикова** // В кн: Респираторная поддержка пациентов в критическом состоянии. Руководство для врачей. Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2021. – 448 с.

5. **Нургалиева А.И.**, Баутин А.Е., Маричев А.О., Карпова Л.И., Афанасьева К.Ю., Ташханов Д.М. «Оксид азота в кардиохирургии». Учебное пособие. Санкт-Петербург: «Фалкон Принт», 2020 - 34 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДср – среднее артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ВИИ – вазоактивный инотропный индекс

ВПС – врожденный порок сердца

ДЗЛА - давление заклинивания легочной артерии

ДЛА – давление в легочной артерии

ДЛАдиаст – диастолическое давление в легочной артерии

ДЛАсис – систолическое давление в легочной артерии

ДЛАср, РАРт – среднее давление в легочной артерии

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

МКК – малый круг кровообращения

МОК – минутный объем кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

$\text{FiO}_2$  - фракция кислорода во вдыхаемом воздухе

МетHb - метгемоглобин

NO – оксид азота

$\text{NO}_2$  – диоксид азота

ppm - parts per million (миллионная доля)