

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Баутин Андрей Евгеньевич

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. Ингаляционный оксид азота в интенсивной терапии.	
Современное состояние и перспективы развития медицинской технологии (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	20
1.1 Физические и химические свойства газа оксида азота.	20
1.2 Физиологические эффекты оксида азота.....	21
1.2.1 Физиологическая роль эндогенного оксида азота.	22
1.3 Фармакология ингаляционного оксида азота.....	24
1.3.1 Фармакодинамика и фармакокинетика ингаляционного оксида азота.	24
1.3.2 Показания и противопоказания к ингаляционной терапии оксидом азота.	26
1.4 Доступные препараты оксида азота. Способы назначения оксида азота, используемые дозы.	27
1.4.1 Производство медицинского газа оксида азота.	27
1.4.2 Подача оксида азота из баллонов.	27
1.4.3 Используемые дозы.....	28
1.4.4 Аппарат плазмохимического синтеза оксида азота.....	29
1.5 Применение оксида азота в современной интенсивной терапии.	30
1.5.1 Ингаляция оксида азота при патологических состояниях, вызванных высоким сопротивлением сосудов малого круга кровообращения.	30
1.5.2 Применение ингаляционной терапии оксидом азота в интенсивной терапии правожелудочковой сердечной недостаточности	31

1.5.2.1 Патогенез правожелудочковой недостаточности, клинические варианты.....	31
1.5.2.2 Современная интенсивная терапия правожелудочковой сердечной недостаточности	32
1.5.3 Применение оксида азота в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.....	34
1.5.3.1 Применение ингаляции оксида азота после коррекции врожденных пороков сердца.....	34
1.5.3.2 Применение ингаляции оксида азота после коррекции приобретенных пороков клапанного аппарата левых отделов сердца.....	36
1.5.3.3 Ингаляционная терапия оксидом азота после трансплантации сердца...	37
1.5.4 Ингаляция оксида азота в интенсивной терапии острого респираторного дистресс-синдрома	38
1.6 Побочные эффекты ингаляционной терапии оксидом азота.....	41
1.6.1 Метгемоглобинемия.....	41
1.6.2 Образование диоксида азота	42
1.6.3 Оксид азота и систолическая дисфункция левого желудочка.....	43
1.6.4 Влияние длительной ингаляционной терапии оксидом азота на функцию почек	44
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	46
2.1 Общая характеристика исследования	46
2.1.1 Последовательность событий исследования	47
2.1.2 Определение объема выборки	48

2.2 Исследование эффективности и безопасности применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха у взрослых пациентов	48
2.2.1 Критерии включения и невключения в исследование взрослых пациентов	48
2.2.2 Включение взрослых пациентов, формирование группы клинического исследования.....	49
2.2.3 Формирование группы ретроспективного контроля для исследования эффективности и безопасности применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха у взрослых пациентов.....	50
2.2.4 Общая характеристика взрослых пациентов, включенных в исследование.....	52
2.2.5 Периоперационное сопровождение взрослых пациентов, включенных в исследование	53
2.2.5.1 Предоперационное обследование и подготовка взрослых пациентов ...	53
2.2.5.2 Методика анестезии, использованная при выполнении кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов.....	54
2.2.5.3 Методики экстракорпорального кровообращения и защиты миокарда..	55
2.2.5.4 Мониторинг и интенсивная терапия в послеоперационном периоде.....	56
2.2.5.5 Методика ингаляции оксида азота, использованная у взрослых пациентов	56
2.3 Исследование эффективности и безопасности применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха у детей.....	60
2.3.1 Критерии включения и невключения детей в исследование.....	60
2.3.2 Включение детей, формирование группы клинического исследования ...	61

2.3.3 Формирование группы ретроспективного контроля для исследования эффективности и безопасности применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха у детей	62
2.3.4 Общая характеристика включенных в исследование детей	63
2.3.5 Периоперационное сопровождение детей, включенных в исследование .	64
2.3.5.1 Предоперационное обследование и подготовка детей к кардиохирургическому вмешательству	64
2.3.5.2 Методика анестезии, использованная при выполнении кардиохирургических вмешательств у детей	64
2.3.5.3 Методики экстракорпорального кровообращения и защиты миокарда..	65
2.3.5.4 Мониторинг и интенсивная терапия у детей в послеоперационном периоде	65
2.4 Характеристика параметров, изучаемых в ходе исследования	67
2.4.1 Методика оценки показателей гемодинамики большого и малого кругов кровообращения	67
2.4.2 Методика оценки показателей клинического течения	68
2.4.3 Оценка безопасности ингаляционной терапии оксидом азота в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств	68
2.5 Методы статистической обработки материалов исследования.....	69
ГЛАВА 3. Результаты исследования и их обсуждение.....	70
3.1 Исследование метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов	70

3.1.1 Анализ данных об исходном состоянии пациентов групп клинического исследования и контроля.....	70
3.1.2 Влияние ингаляции оксида азота, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха на показатели гемодинамики у взрослых пациентов ...	72
3.1.2.1 Влияние ингаляции оксида азота на показатели гемодинамики малого круга кровообращения у взрослых пациентов исследуемых групп	72
3.1.2.2 Влияние ингаляции оксида азота на показатели гемодинамики большого круга кровообращения у взрослых пациентов исследуемых групп...	79
3.1.3 Клинические показатели течения послеоперационного периода у взрослых пациентов исследуемых групп.....	87
3.1.4 Побочные эффекты ингаляционной терапии оксидом азота, выявленные у взрослых пациентов в исследуемых группах	89
3.2 Исследование метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей	92
3.2.1 Анализ данных об исходном состоянии детей в группах исследования и контроля	92
3.2.2 Влияние ингаляции оксида азота, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха на показатели гемодинамики у детей	93
3.2.3 Клиническое течение послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств у детей при использовании исследуемых методов подачи оксида азота	100
3.2.4 Обнаруженные у детей побочные эффекты ингаляционной терапии оксидом азота.....	102
3.3 Анализ безопасности применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха в общей выборке кардиохирургических пациентов.....	105

3.4 Обсуждение полученных результатов	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	138
СПИСОК ТАБЛИЦ	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

По данным Федеральной службы государственной статистики, в течение многих лет структуру причин смертности населения возглавляют заболевания системы кровообращения. Например, в 2020 году смертность от заболеваний системы кровообращения составила 43,8% [Росстат, 2021]. Россия лидирует в мире по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС), а также клапанных пороков сердца. Согласно данным Росстата, в 2020 году ИБС стала причиной смерти 508,7 тысяч человек [Росстат, 2021]. Данные Американской Ассоциации Сердца указывают, что в Соединенных Штатах Америки около 7 человек на 100000 населения умерли от клапанных пороков сердца [Nishimura R.A. et al., 2014]. Кардиохирургическая операция является одним из основных методов лечения во многих случаях при наличии данных заболеваний. Согласно данным Бокерия Л.А. и его соавт., в развитых странах потребность в кардиохирургических вмешательствах выглядит таким образом: около 1 700 операций на 1 000 000 населения, из них 1 100 операций – в связи с ИБС, 350 вмешательств – по поводу приобретенных пороков сердца, 250 – из-за врожденных пороков сердца (ВПС) [Бокерия Л.А. и др., 2013]. Надо полагать, что и в России потребность населения в кардиохирургических операциях довольно высока [Базылев В.В. и др., 2015].

Легочная гипертензия (ЛГ) является признанным фактором риска неблагоприятного клинического течения и летальности после кардиохирургических операций [Mubeen M. et al., 2008; Enter D.H. et al., 2016; Borde D.P. et al., 2018]. Известно, что для пациентов с высоким уровнем давления в легочной артерии (ДЛА) характерны высокая частота развития послеоперационной острой сердечной недостаточности (ОСН), кардиогенного отека легких и нарушений ритма сердца. Эти больные требуют продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и больших сроков лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [Enter D.H. et al., 2016; Borde D.P. et

al., 2018; Баутин А.Е. и др., 2019]. Указанные обстоятельства объясняют актуальность проблемы периоперационного сопровождения пациентов кардиохирургического профиля с ЛГ и необходимость продолжения научного поиска в этом направлении.

В соответствие с современной классификацией [Galie N. et al., 2016], для периоперационного периода кардиохирургических операций наиболее актуальны I, II и IV группы ЛГ [Баутин А.Е. и др., 2019]. ЛГ I группы характерна для операций по поводу ВПС как у детей, так и у взрослых пациентов. Такую ЛГ обозначают как прекапиллярную, поскольку причиной повышения ДЛА является увеличение сопротивления артериального русла малого круга кровообращения (МКК) на фоне длительно существующей гипердинамии малого круга [Galie N. et al., 2016]. II группа ЛГ обусловлена патологическими изменениями левых отделов сердца: систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), повреждениями клапанного аппарата сердца [Galie N. et al., 2016]. Указанные изменения приводят к повышению давления в левом предсердии и формированию так называемой посткапиллярной (венозной) ЛГ. При длительно существующем посткапиллярном ЛГ нарушается эндотелий капилляров МКК, повышается сопротивление МКК, что приводит к возникновению реактивной, прекапиллярной ЛГ. К моменту выполнения кардиохирургической операции частота ЛГ при аортальном стенозе достигает 74% [Hart S.A. et al., 2010; Miceli A. et al., 2013], а у пациентов с митральным стенозом - 73% [Hart S.A. et al., 2010].

Послеоперационное сопровождение пациентов с ЛГ представляет сложную комплексную задачу. В то время как подходы интенсивной терапии посткапиллярной (венозной) ЛГ, проявляющейся кардиогенным отеком легких, достаточно хорошо разработаны, коррекция послеоперационной декомпенсации прекапиллярной ЛГ требует углубленного анализа и уточнения. Вызывая перегрузку правого желудочка (ПЖ) постнагрузкой, посткапиллярная ЛГ в послеоперационном периоде приводит к развитию острой правожелудочковой недостаточности (ОПЖСН) вплоть до степени кардиогенного шока [Haddad F. et al., 2008; Harjola V.P. et al., 2016]. Послеоперационное сопровождение таких

пациентов требует специфических подходов к диагностике и интенсивной терапии.

Вазодилататоры МКК подтвердили свое ключевое значение в интенсивной терапии прекапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств [Hoerper M.M. et al., 2011; Green E.M. et al., 2012; Harjola V.P. et al., 2016]. Следует отметить, что эти препараты подтвердили не только улучшение гемодинамического профиля, но и положительное влияние на клиническое течение.

Среди вазодилататоров МКК оптимальным фармакодинамическим и фармакокинетическим профилем для интенсивной терапии декомпенсации прекапиллярной ЛГ, в том числе и в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств обладает ингаляционный оксид азота (NO) [Fernandes J.L. et al., 2011; Баутин А.Е. и др., 2018;]. Эффективность NO в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств доказана в нескольких рандомизированных исследованиях и мета-анализе [Fattouch K. et al., 2005; Fernandes J.L. et al., 2011; Sardo S. et al., 2018].

В современной медицинской практике используется NO, производимый на предприятиях и доставляемый в лечебные учреждения в баллонах под давлением 150 атм. Баллон подключается к дозирующему аппарату и находится рядом с пациентом на протяжении всей процедуры ингаляции. 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.

В литературе можно найти единичные сообщения об экспериментальных исследованиях подобных устройств [Yu B., et al., 2015; Berra L. et al., 2016; Blasina F. et al., 2019], однако указаний об их применении в клинической кардиохирургической практике нет. Первый в мире аппарат, в котором реализован метод синтеза NO из атмосферного воздуха, разрешенный для клинического применения, был создан в России [Буранов С.Н. и др., 2019] и

получил название АИТ-NO-01. 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.

Степень разработанности темы исследования

Российские и иностранные исследователи довольно достаточно изучили гемодинамические эффекты ингаляционной терапии NO у больных кардиохирургического профиля при использовании баллонов и специализированных дозирующих устройств [Matamis D. et al., 2012; McGinn K. et al., 2016; Sardo S., 2018, Пичугин В.В. и др., 2019].

В современной литературе имеются единичные указания о созданных устройствах синтеза NO, позволяющих проводить ингаляцию этого газа без использования баллонов [Yu B., et al., 2015; Berra L. et al., 2016]. Однако данные, достаточные для научного анализа клинического применения этих устройств отсутствуют. Созданный в России аппарат АИТ-NO-01, предназначенный для синтеза NO из атмосферного воздуха методом электродного разряда [Буранов С.Н. и др., 2019], в настоящее время разрешен для клинического применения. Необходимо отметить, что исследований по сравнению клинической эффективности и безопасности ингаляции NO, обеспеченной синтезом из атмосферного воздуха с помощью аппарата АИТ-NO-01 и методом подачи этого газа из баллонов до сих пор выполнено не было.

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 кардиохирургических операций у пациентов с прекапиллярной ЛГ ингаляционная терапия NO, синтезированным из атмосферного воздуха, приводит к улучшению гемодинамических показателей МКК – снижению сопротивления малого круга и уменьшению ДЛА. Показано, что указанные эффекты не менее выражены, чем при ингаляции NO, полученного из баллонов.

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

Впервые доказано, что после кардиохирургических операций у пациентов с прекапиллярной ЛГ ингаляционная терапия NO, синтезированным из атмосферного воздуха, не менее безопасна, чем ингаляционная терапия NO, полученным из баллонов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование знакомит с актуальной проблемой 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 с прекапиллярной ЛГ 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

Основу работы представляет одноцентровое когортное исследование с ретроспективным контролем, проведенное на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 01.07.2019 г. по 12.05.2020 г. Протокол настоящего исследования был одобрен в соответствии с разрешением на проведение клинических испытаний № 755/2018 от 27 сентября 2018 г. (Заключение № 655-1112/1-18 от 17 сентября 2018 г. о возможности проведения клинических испытаний) Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Было получено заключение Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации об этической обоснованности клинических испытаний медицинского изделия с участием человека № 17 от 14 января 2019 г. Проведение исследовательской работы было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России на заседании 13.05.2019 г. (выписка №050519 из протокола заседания 06-19).

Всего в исследование включили 200 пациентов. В группу исследования вошли 100 пациентов (55 взрослых и 45 детей), в группе ретроспективного контроля – 100 пациентов (55 взрослых и 45 детей). Результаты применения метода синтеза NO из атмосферного воздуха с помощью аппарата АИТ-NO-01 сравнивали с результатами, полученными в группе ретроспективного контроля при использовании устройства для дозирования NO из баллонов NOXBOX Mobile.

Критерии включения взрослых пациентов: наличие подписанного информированного согласия; наличие ЛГ по данным дооперационной эхокардиографии (ЭхоКГ); выполненная операция на сердце в условиях

искусственного кровообращения (ИК); ИВЛ через эндотрахеальную/трахеостомическую трубку; прекапиллярная ЛГ в послеоперационном периоде кардиохирургического вмешательства (ДЛАСр. не менее 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) не более 15 мм рт. ст.).

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

Критерии включения детей: наличие подписанного законными представителями информированного согласия; выполненная кардиохирургическая операция в условиях ИК; прекапиллярная ЛГ, ДЛАСис. не менее 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ; ИВЛ через эндотрахеальную/трахеостомическую трубку; ингаляционная терапия NO с использованием метода подачи газа из баллонов посредством применения устройства NOXBOX Mobile (Bedfont, Великобритания).

Критерии не включения детей в группу ретроспективного контроля: метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная); геморрагический диатез; тяжелая левожелудочковая недостаточность (III и IV функционального класса по NYHA); клинические и эхокардиографические признаки повышения давления в левом предсердии более 15 мм рт. ст.; внутричерепное кровоизлияние.

Характеристика взрослых пациентов, включенных в исследование. Всего в исследование было включено 110 взрослых пациентов (52 мужчин и 58 женщин), 55 больных составили группу клинического исследования, 55 - группу ретроспективного контроля. Пациентам группы исследования оперативные вмешательства на сердце были выполнены в НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 01.07.2019 г. по 12.05.2020 г. Пациентам группы ретроспективного контроля операции на сердце были выполнены в период с 01.01. 2018 г. по 01.07. 2019 г.

Характеристика детей, включенных в исследование. Всего включили 90 детей. 45 пациентов вошли в группу клинического исследования (применение аппарата АИТ-NO-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. Пациентам группы исследования оперативные вмешательства на сердце выполнялись в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 01.07.2019 г. по 12.05.2020 г. Пациентам группы ретроспективного контроля операции на сердце были выполнены в период с 01.01. 2018 г. по 01.07. 2019 г.

В соответствии с дизайном исследования ингаляционная терапия NO проводилась в послеоперационном периоде у пациентов с прекапиллярной ЛГ. Осуществлялась подача NO в дыхательный контур аппарата ИВЛ с целевой концентрацией во вдыхаемой смеси 20 ppm.

С целью контроля эффективности ингаляционной терапии NO оценивали комплекс гемодинамических параметров большого и малого кругов кровообращения. У взрослых пациентов показатели гемодинамики измеряли с использованием катетера Сван-Ганца, у детей – с использованием трансторакальной ЭхоКГ и инвазивного мониторинга. ЭхоКГ проводили до ингаляции NO, через 1 час, 12 часов и 24 часа после начала ингаляции.

Среди показателей клинического течения были выбраны продолжительность респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ, учитывали риск развития и характеристику осложнений, летальность.

Для оценки безопасности учитывали случаи развития побочного эффекта терапии NO — повышение концентрации токсического продукта ингаляции - диоксида азота (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 часов.

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

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.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Диссертация выполнена на анализе достаточного числа наблюдений, с привлечением современных методов лабораторного и инструментального контроля, для обработки результатов использован общепризнанный современный статистический аппарат. Указанные подходы позволили обозначить в диссертации достоверные выводы, заключения и рекомендации.

По тематике диссертационной исследовательской работы опубликовано 5 печатных работ, в том числе 1 учебное пособие «Оксид азота в кардиохирургии». 2 научные статьи были напечатаны в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих конференциях: 23 мая 2021 года в г. Геленджике на секции «Молодые учёные» XVIII Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и

индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии»; 9 октября 2021 года в г. Москве на Форуме анестезиологов и реаниматологов России; 24 ноября 2021 года на 627-ом заседании Научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербурга; 5 декабря 2021 года в г. Санкт-Петербурге на IV съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер анестезистов.

Результаты, которые получены в ходе диссертационного исследования, широко применяются в практической и научной работе, а также учебном процессе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Личный вклад автора

При выполнении диссертационной работы автор лично участвовал в составлении дизайна исследования, а также в отборе пациентов и интенсивной терапии в ближайшем послеоперационном периоде. Автор в индивидуальном порядке выполнил статистический анализ собранных данных, а также разъяснение 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 таблиц. Библиографический указатель включает 149 источника, из них 31 отечественных и 118 иностранных авторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствует шифру научной специальности: 3.1.12. Анестезиология и реаниматология. Анестезиология и

реаниматология – область науки, занимающаяся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с хирургическими вмешательствами, а также критическими, угрожающими жизни состояниями, вызванными различными заболеваниями, травмами, отравлениями.

ГЛАВА 1

Ингаляционный оксид азота в интенсивной терапии

Современное состояние и перспективы развития медицинской технологии (обзор литературы)

1.1 Физические и химические свойства газа оксида азота

NO в обычных условиях является бесцветным газом, который не имеет запаха и обладает высокой реакционной способностью. Известно, что молекулярная масса NO равна 30,01 г/моль, растворимость в воде составляет 74 см³ /дм³, температура плавления составляет 163,6 °С, температура кипения равна 151,7 °С, а показатель преломления равен 1,0002697 [Голдовская Л.Ф., 2005]. Электрические разряды молний в грозу – основной источник NO в природе. Сгорание топлива также сопровождается образованием NO, например, 90% оксидов азота переходит в NO, а 10% – в диоксид азота (NO₂) [Салей А.П. и др., 2003]. Большая часть NO в процессе химической реакции превращается в закись азота (N₂O). N₂O представляет собой бесцветный газ со сладковатым вкусом. Он используется более ста лет как газообразный общий анестетик и анальгетик. Уже давно выявлено, что в организме человека NO продуцируется эндотелиоцитами, мезангиоцитами, эпителиоцитами, миоцитами, нейтрофилами, лимфоцитами (ЛЦ), тромбоцитами, моноцитами, макрофагами (МФ), фибробластами, тучными клетками, гепатоцитами и нейронами. NO в этих клетках контролирует различные функции, а также биохимические процессы [Сепиашвили Р.И. и др., 2001; Синяченко О.В. и др., 2001].

В естественных условиях концентрация NO в атмосфере крайне незначительно, от 10 до 500 частей на миллиард (parts per billion, ppb) объема, но может превышать 1,5 части на миллион (parts per million, ppm) в районах с высокой интенсивностью движения транспорта или областях с высокой активностью молний [Mourgeon E. et al., 1997]. V. Norman и соавторы выявили, что во вдыхаемом сигаретном дыме NO образуется в результате окисления азота

атмосферы и азотсодержащих компонентов табака и может достигать концентрации 1000 ppm [Norman V. et al., 1965]. NO нестойк в атмосфере и подвергается спонтанному окислению до более токсичных форм оксидов азота (NO_2 , N_2O_4 и т.д.). В связи с этим, NO хранится в баллонах в виде раствора в инертном газе, обычно азоте. NO не взаимодействует с водой, растворами кислот и щелочей. Обладает выраженными свободнорадикальными свойствами [Pryor W.A. et al., 1995; Steudel W. et al., 1999].

Промышленный способ получения NO основан на окислении аммиака (NH_3) при высокой температуре и давлении при участии Pt, Rh, Cr_2O_3 (как катализаторов): $4\text{NH}_3 + 5\text{O}_2 \rightarrow 4\text{NO} + 6\text{H}_2\text{O}$. Получение NO является одной из стадий получения азотной кислоты. Однако существенным недостатком способа является использование для получения NO дорогостоящего сырья NH_3 , причем последний окисляют на дефицитных и дорогих платиноидных катализаторах.

NO в организме образуется в процессе окисления L-аргинина атомом кислорода (O_2) при участии фермента NO-синтазы (SNO) [Абатуров А.Е., 2009].

1.2 Физиологические эффекты оксида азота

Нобелевскую премию в области физиологии и медицины в 1998 году получили Фурчгот Р., Игнарро Л., а также Мурад Ф. Они были удостоены этой международной престижной премии за открытие роли «оксида азота как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе». Необходимо отметить, что еще в далеком 1965 году советский ученый Ванин Анатолий Федорович с помощью электронного парамагнитного резонанса обнаружил в живых системах радикалы неизвестного происхождения. Им было обнаружено, что эти радикалы обладают гипотензивным действием. Впоследствии, в 1985 году, Ванин А.Ф. получил сведения, указывающие на то, что открытые радикалы имеют непосредственное отношение к NO [Ванин А.Ф., 1998; Петренко Ю., 2007].

Терапевтический потенциал ингаляции NO в качестве избирательного легочного вазодилататора был продемонстрирован Frostell и соавторами в 1991 году. Эти авторы показали, что вдыхание NO в газообразной форме приводит

к быстрой и выраженной легочной вазодилатации у экспериментальных овец в модели ЛГ, вызванной инфузией стабильного аналога тромбоксана [Frostell C. et al., 1991].

1.2.1 Физиологическая роль эндогенного оксида азота

Полетаев А.Б. с соавт., а также Рябов Г.А. с соавт. считают, что NO может оказывать на организм 3 типа физиологических эффектов: регуляторное влияние, защитное, а также повреждающее действия [Рябов Г.А. и др., 2001; Полетаев А.Б. и др., 2002].

В настоящее время различают следующие изоформы синтазы оксида азота (NOS): нейрональная NOS (nNOS), индуцируемая NOS (iNOS) и эндотелиальная NOS (eNOS) [Lorente J. et al., 1993; Nussler A.K. et al., 1993]. Fagan и соавт. изучили значение изоформ NOS на регуляцию тонуса сосудов на изолированных перфузируемых легких мышей, установив, что eNOS играет наиболее важную роль в поддержании базального тонуса легочных сосудов [Fagan K.A. et al., 2001].

Большинство эффектов NO в отношении сердечно-сосудистой системы связаны с расслаблением гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов вследствие активации рГЦ. рГЦ катализирует реакцию образования цГМФ из гуанозин 5'-трифосфата. цГМФ считается вторичным мессенджером (ВМ). Релаксация сосудов возникает в связи с тем, что происходит активация цГМФ-зависимой протеинкиназы ВМ цГМФ [Ignarro L.J. et al., 1987; Marsden P.A. et al., 1992]. NO является главным фактором, который отвечает за тонус ГМК, он также является своего рода антагонистом для сократительных факторов (ангиотензин-II и эндотелин-I), которые секретируются эндотелием. Физиологическая роль NO проявляется и в торможении активации тромбоцитов, лейкоцитов, а также в поддержании ГМК в непролиферативном состоянии [Ignarro L.J. et al., 1987; Marsden P.A. et al., 1992; Lorente J. et al., 1993; Nussler A.K. et al., 1993]. Под воздействием липосахаридов (ЛС) микробного происхождения или цитокинов, которые выделяются ЛЦ при их контакте с чужеродными агентами, в МФ инициируется синтез iNOS. iNOS продуцирует большой объем NO, и таким

образом, оказывает цитостатическое и цитолитическое действия на бактериальные, а также чужеродные, в том числе опухолевые клетки.

Условия, при которых защитное действие NO переходит в повреждающее, недостаточно ясны [Паршина С.С. и др., 2012]. Согласно Доровских В.А. с соавт., увеличение количества активных форм кислорода в клетке может трансформировать эффекты NO из защитных в цитотоксические [Доровских В.А. и др., 2007]. NO приводит к гибели различных патогенных микроорганизмов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие). NO может останавливать рост патогенных микроорганизмов [Fang F.C., 1997; Klebanoff S.J., 2005]. Данные программы реализуются вследствие апоптической гибели клеток-носителей или благодаря выделению веществ, которые токсичны для патогена. Апоптоз является ограничивающим фактором для размножения микробов и, таким образом, препятствует распространению инфекционного процесса [Проскуряков С. Я. и др., 2000; Steffen B. Wiegand et al., 2021]. Beckmann с соавторами выявили, противомикробный эффект NO связан с реактивными промежуточными продуктами NO. Они могут способствовать нитрозилированию, а также дезаминированию белков. Кроме того, промежуточные продукты NO могут приводить к окислительному повреждению и нарушениям в процессе репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [Beckmann J.S. et al., 1994].

Кроме противомикробного эффекта NO участвует в процессе воспаления. Например, в зависимости от фазы воспаления выделяются разные изоформы NOS. Так, ранняя фаза асептического воспаления сопровождается повышенным образованием гистамина, брадикинина, простагландинов, а также лейкотриенов. В ранней фазе происходит образование NO с помощью nNOS. Локализация nNOS - чувствительные нервы. В эндотелиальных клетках сосудов NO активирует рГЦ. рГЦ приводит к возникновению цГМФ. В свою очередь, цГМФ расслабляет ГМК сосудов и повышает сосудистую проницаемость. Таким образом, клетки эндотелия поддерживают экссудацию жидкости, белков плазмы и лейкоцитов. Локальная лейкоцитарная активность и инфильтрация относятся к последней фазе воспаления. В последней фазе вырабатывается только NO, который

продуцируется iNOS. Локализация iNOS - лейкоциты. До сих пор нельзя утверждать точно, обладает NO провоспалительным действием, или противовоспалительным, так как существующие в данный момент результаты исследований довольно противоречивы [Zamora R. et al., 2000].

1.3 Фармакология ингаляционного оксида азота

1.3.1 Фармакодинамика и фармакокинетика ингаляционного оксида азота

После попадания в дыхательные пути NO быстро диффундирует через альвеоло-капиллярную мембрану в гладкомышечную ткань легочных сосудов, активируя в ней рГЦ. рГЦ - фермент, катализирующий реакцию образования цГМФ из гуанозинтрифосфата (ГТФ). В свою очередь, накопившийся цГМФ стимулирует цГМФ-зависимую протеинкиназу G (PKG) и другие цГМФ зависимые белки и ферменты [Bigatello L.M. et al., 1994; Gesink van der Ueer B.J. et al., 1994; Begnetti M. et al., 1995]. Под действием PKG фосфорилируются некоторые внутриклеточные белки, которые регулируют концентрацию внутриклеточного кальция (Ca^{2+}), а также активность калиевых каналов. В результате повышается обратный захват Ca^{2+} из цитоплазмы в митохондрии и ЭПР, из-за чего снижается уровень Ca^{2+} цитоплазмы, происходит десенсибилизации клетки к Ca^{2+} и открытие Ca^{2+} -зависимых калиевых ионных каналов. Ионы калия входят в клетку, этот процесс приводит к гиперполяризации клетки, а также снижению ее биоэлектрической активности [Ignarro L.J. et al., 1987; Marsden P.A. et al., 1992; Gesink van der Ueer B.J. et al., 1994]. Деактивация Ca^{2+} -зависимых киназ актина и миозина является следствием снижения концентрации внутриклеточного Ca^{2+} . Это проявляется невозможностью миозина сокращаться, а также отсутствием возможности для реорганизации актиновых микрофиламентов. В результате, таким образом, происходит расслабление ГМК и вазодилатация. Физиологическое влияние цГМФ ограничивается посредством его гидролиза до ГМФ под воздействием фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ -5),

Кроме легочного вазодилатирующего эффекта ингаляция NO обладает рядом других эффектов в отношении легких. Так, было продемонстрировано, что

ингаляция NO вызывает бронходилатацию [Dupuy P.M. et al., 1992; Kasparek R.M. et al., 1996], создает противовоспалительный [Kinsella J.P. et al., 1997] и антипролиферативный [[Roberts J.D. et al., 2000] эффекты.

Значительная часть NO, попав в кровоток, моментально связывается с гемом гемоглобина (Hb), а также тиолсодержащими белками. Период полужизни NO составляет около 100 мсек. Соединение NO с Hb объясняет локальность действий эндогеннопродуцируемого NO. Именно этим и объясняется инактивация NO, который образуется в высокой концентрации при его вдыхании в составе сигаретного дыма. Метаболизм NO сопровождается образованием MetHb и нитрата (NO_3^-) из NO и оксигемоглобина. Образовавшийся MetHb быстро восстанавливается редуктазой в присутствии кислорода в железистый гемоглобин, а образующиеся в этой реакции NO_3^- и NO_2^- , выводятся впоследствии с мочой.

Hogman и соавторы в 1993 году впервые сообщили о том, что ингаляция NO (30 ppm) может удлинять время кровотечения у кроликов и здоровых добровольцев [Hogman M. et al., 1993]. Удлинение времени кровотечения повышает вероятность геморрагических осложнений у пациентов, получающих ингаляцию NO, особенно у новорожденных с риском внутричерепных кровоизлияний. С другой стороны, снижение функции тромбоцитов на фоне ингаляции NO служит основанием для изучения на экспериментальных моделях возможности использования ингаляционного NO для терапии сосудистых заболеваний, ассоциирующихся с активацией тромбоцитов. Так, в экспериментальных моделях коронарного тромбоза после проведения тромболизиса ингаляция NO в дозе от 20 до 80 ppm снижала выраженность тромбообразования [Adrie C. et al., 1996; Schmidt U. et al., 2001]. Антиагрегационное действие NO обусловлено ингибированием цГМФ освобождения арахидоновой кислоты и тем самым предупреждения образования тромбоксанов A₂ и B₂, стимулирующих накопление Ca^{2+} [Седов К.Р. и др., 1993].

1.3.2 Показания и противопоказания к ингаляционной терапии оксидом азота

В настоящее время в силу своей высокой эффективности и высокой безопасности (практически полное отсутствие побочных эффектов), NO является методом стандартной терапии заболеваний, ассоциированных с высокой прекапиллярной легочной гипертензией и артериальной гипоксемией:

- легочная артериальная гипертензия (I тип) первичная и вторичная;
- легочная гипертензия II типа (на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), фиброзирующего альвеолита, муковисцидоза);
- легочная гипертензия III типа (хроническая тромбоэмболическая);
- тромбоэмболия легочной артерии;
- острый респираторный дистресс – синдром (ОРДС);
- тяжелая пневмония.

Частота развития острой правожелудочковой недостаточности (ОПЖСН) после трансплантации сердца (ТС) может достигать 25% [Wagner F., 2011]. При развитии ОПЖСН после ТС назначается ингаляционная терапия NO. В большинстве кардиохирургических центров NO в обязательном порядке используется у всех пациентов, перенесших ТС. Ингаляцию NO используют для оценки обратимости ЛГ у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), в предоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, а также для включения в лист ожидания ТС [Mehra M. et al., 2006; Galiè N. et al., 2016].

Противопоказаниями к ингаляционной терапии NO являются:

- метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная);
- геморрагический диатез;
- тяжелая левожелудочковая недостаточность (III и IV функционального класса по NYHA);
- ДЗЛА более 15 мм рт. ст.;
- внутричерепное кровоизлияние [Weinberger B., 2001; Буров А.А., 2014; Миклашевич И.М., 2018].

1.4 Доступные препараты оксида азота. Способы назначения оксида азота, используемые дозы

1.4.1 Производство медицинского газа оксида азота

В промышленности NO для медицинского использования получают при взаимодействии диоксида серы и азотистой кислоты, или из NH_3 в условиях высокотемпературного катализа. Побочным продуктом синтеза NO является токсичный NO_2 , от которого следует избавиться. Для удаления NO_2 используется селективная адсорбция. Полученный NO в смеси с инертным газом (обычно используется молекулярный азот N_2) закачивают в баллоны под высоким давлением и маркируют с указанием концентрации NO и NO_2 . Содержание медицинского NO в смеси варьируется от 225 до 2250 ppm, чаще всего используют баллоны с 1000 ppm. Производством медицинского NO под зарегистрированной маркой INOmax занимаются за рубежом. В России несколько фирм выпускают NO в баллонах 10 и 40 литров с концентрацией 1000 ppm [Хубутия М.Ш., 2014; Баутин А.Е., 2018].

1.4.2 Подача оксида азота из баллонов

Доставка баллонного NO пациенту требует наличия точных дозирующих устройств и постоянного мониторинга концентраций NO и NO_2 . Пациентам с самостоятельным дыханием NO подают из дозирующего устройства в магистраль вдоха, далее через однонаправленный клапан — в лицевую маску. Второй однонаправленный клапан необходим для отвода газа в магистраль выдоха. С целью уменьшения времени контакта с O_2 рекомендуют использовать большие объемные скорости потока дыхательной смеси, в 2–3 раза превышающие минутную вентиляцию легких. Перед маской пациента из терапевтического контура забирается проба для непрерывного контроля концентрации. При использовании аппарата ИВЛ есть два варианта подачи NO. В первом варианте NO поступает в специальный смеситель, куда также подается кислород и воздух, и создается готовая дыхательная смесь с необходимой

фракцией кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) и концентрацией NO. В смесителе также установлена система электронного контроля концентрации газов. Смесь далее подается в аппарат ИВЛ. Недостатками этого варианта являются высокая стоимость системы контроля и длительный контакт NO и O_2 . Для нейтрализации образующегося избытка NO_2 требуется размещать в магистрали вдоха поглотитель NO_2 . Также требуется специальный аппарат ИВЛ. Более современный вариант — введение NO непосредственно в магистраль вдоха пациента. Объемную скорость поступления NO регулируют при помощи системы ступенчатых редукторов и малопоточного ротаметра. NO может подаваться пациенту либо во время всего дыхательного цикла, либо только на вдохе, для чего используют специальный клапан. Оптимальное расстояние для подачи NO в контур — 50–80 см от интубационной трубки, поскольку увеличение расстояния приведет к более длительному контакту с кислородом и увеличению концентрации NO_2 , а сокращение — к недостаточной однородности смеси и ошибкам в определении концентрации. Оптимальным местом регистрации концентрации NO и NO_2 является участок контура между интубационной трубкой и Y-образным коннектором [Козлов И.А., и др., 1997]. Недостатками баллонного NO являются малый срок хранения, сложная схема доставки и высокая стоимость. Это стимулирует разработку устройств синтеза медицинского NO непосредственно у постели больного.

1.4.3 Используемые дозы

Единица измерения, которая используется для обозначения концентрации NO, называется parts per million (ppm). В большинстве случаев в медицинской практике для ингаляционной терапии используют концентрацию NO 20–80 ppm [Fattouch K. et al., 2005; Fernandes J.L. et al., 2011].

Для длительного применения (более 8 часов) максимальная концентрация не должна превышать 25 ppm, а NO_2 — 3 ppm [Linn W.S. et al., 1985; Stresemann E. et al., 1980]. Следует отметить, что максимальная клиническая эффективность у концентраций от 30 до 100 ppm, однако это сопровождается ростом токсичности,

связанной с повышением концентрации NO_2 до опасного уровня выше 5 ppm [Petit P.C. et al., 2017]. Меньшие концентрации (20–25 ppm) приводят к 65-процентному снижению ДЛА и не сопровождаются опасным повышением концентрации NO_2 [Frostell C. et al., 1991]. Кроме того, ингаляционную терапию NO следует проводить под контролем концентрации MetHb в артериальной крови, не допускается превышение концентрации MetHb более 3% [Фаткуллин К.В., 2014].

1.4.4 Аппарат плазмохимического синтеза оксида азота

В настоящее время в России разработан аппарат для ингаляционной терапии NO с реализованным принципом синтеза NO из атмосферного воздуха при помощи импульсно-периодического диффузного электроразряда [Буранов С.Н. и др., 2019]. Суть метода состоит в подаче очищенного воздуха в специальную разрядную камеру посредством поршневого насоса. Разряд возбуждается импульсами длительностью в единицы микросекунд и амплитудой в 3 кВ. Блок управления позволяет регулировать концентрацию NO путем изменения частоты подачи импульсов. Из разрядной камеры газовая смесь, содержащая NO и NO_2 , поступает в блок очистки, где из нее селективно удаляется NO_2 . Далее NO-содержащая смесь подается в контур аппарата ИВЛ. Блок мониторинга обеспечивает непрерывный контроль концентрации NO и NO_2 в дыхательном контуре.

Первый в мире аппарат, в котором реализован описанный выше синтез NO методом электрического разряда, получил название АИТ-NO-01. Аппарат был создан в Российском федеральном ядерном центре — Всероссийском научно-исследовательском институте экспериментальной физики (ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ»). Именно этот аппарат был использован в нашем исследовании в качестве устройства для синтеза NO из атмосферного воздуха. Подробно аппарат АИТ-NO-01 и методика его клинического применения описаны в Разделе 2.2.5.5.

1.5 Применение оксида азота в современной интенсивной терапии

1.5.1 Ингаляция оксида азота при патологических состояниях, вызванных высоким сопротивлением сосудов малого круга кровообращения

Сужение просвета сосудов артериального русла МКК называется ЛАГ. Это состояние считается крайне неблагоприятным, поскольку значительно увеличивает нагрузку на правые отделы сердца и приводит к сердечной и дыхательной недостаточности. По определению Европейского общества кардиологов (ЕОК), ЛГ - это повышение давления в МКК, при котором среднее давление в легочной артерии (ДЛАср) больше или равно 25 мм рт. ст. в покое [Galiè N. et al., 2016].

В соответствии с современной классификацией выделяют пять клинических групп ЛГ [Galiè N. et al., 2016]. Значимый рост сопротивления сосудистого русла МКК является основной причиной формирования ЛГ первой группы (ЛАГ), третьей группы (ЛГ, ассоциированная с патологическими состояниями органов дыхания и гипоксемией), четвертой группы (хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛА)) и пятой, смешанной, группы.

Наиболее высокие значения давления в МКК и сопротивления сосудистого русла характерны для ЛГ первой группы, которая, в свою очередь, может быть первичной или вторичной, ассоциированной с другими заболеваниями (ВПС, портальной гипертензией, заболеваниями соединительной ткани и т.д.) [Galiè N. et al., 2016]. Длительно существующее высокое сопротивление МКК приводит к формированию тяжелых нарушений газообмена и СН по правожелудочковому типу [Haddad F. et al., 2009; Vieillard-Baron A. et al., 2013; Harjola V.P. et al., 2016]. При декомпенсации пациенты с указанными состояниями переводятся в отделения интенсивной терапии, при этом основным направлением лечения считается быстрое и эффективное снижение сопротивления сосудистого русла легких путем использования так называемых вазодилататоров МКК [Galiè N. et al., 2016]. Причем в силу фармакодинамических и фармакокинетических свойств NO считается методом выбора для интенсивной терапии таких состояний [Авдеев С.Н. и др., 2021].

1.5.2 Применение оксида азота в интенсивной терапии правожелудочковой сердечной недостаточности

1.5.2.1 Патогенез правожелудочковой недостаточности, клинические варианты

Согласно данным Spinar J. с соавт. и Logeart D. с соавт., среди всех случаев острой СН на долю ОПЖСН приходится от 3 до 9%, а госпитальная летальность при наличии ОПЖСН составляет 5 - 17% [Spinar J. et al., 2011; Logeart D. et al., 2013].

ОПЖСН – согласно определению, принятому ЕОК, быстро развивающийся синдром, который приводит к застою в БКК в связи с нарушением наполнения ПЖ и/или снижения СВ ПЖ. Согласно мнению Harjola V.P. и его соавт., ОПЖСН возникает в связи с повышением постнагрузки или же преднагрузки, данная ситуация приводит к дилатации камеры ПЖ, а также ТР [Harjola V. P. et al., 2016]. Повреждение миокарда ПЖ, а также снижение сократительности ПЖ, перегрузка постнагрузкой ПЖ чаще всего и приводят к снижению производительности ПЖ и появлению синдрома малого СВ [Harjola V. P. et al., 2016; Haddad F. et al., 2018]. Бывают случаи ОПЖСН, которая вызвана нарушением наполнения ПЖ, например, при возникновении тампонады перикарда [Harjola V. P. et al., 2016].

Самая распространенная форма ОПЖСН – снижение сократительной способности ПЖ при его перегрузке постнагрузкой (высоком ЛСС) [Haddad F. et al., 2008; Harjola V. P. et al., 2016]. Различают 2 группы этих клинических ситуаций. Остро развивающиеся состояния составляют первую группу. Например, правожелудочковая недостаточность при ТЭЛА [Konstantinides S. V. et al., 2014], ОРДС (частота развития ОПЖСН достигает 25 - 30% [Vieillard-Baron A. et al., 2013]) и в раннем послеоперационном периоде ТС (частота развития ОПЖСН достигает 25% [Mehra M. et al., 2006; Wagner F., 2011]). Острая декомпенсация хронической ПЖСН, связанная с длительной перегрузкой высоким сопротивлением БКК, ЛАГ, ВПС, хронические заболевания легких составляют вторую группу. К факторам, которые увеличивают риск декомпенсации и могут вызывать повышение ЛСС и ДЛА, относятся выполнение оперативных

вмешательств, различные респираторные заболевания, беременность и другое. Из данных работ Ghio S. с соавт. и Guazzi M. с соавт. следует, что систолическая дисфункция ПЖ связана с повреждениями левых отделов сердца, а именно с длительным наличием нарушения клапанов левых отделов или же систолической/диастолической недостаточности ЛЖ [Ghio S. et al., 2001; Guazzi M., 2012]. Продолжительные нарушения левых отделов сердца приводят к гипертензии левого предсердия, что способствует развитию венозной ЛГ. Венозная ЛГ относится к ЛГ II группы [Galie N. et al., 2016]. В дальнейшем венозная ЛГ приводит к нарушению эндотелия капиллярного русла МКК, а также повышению ЛСС. Следовательно, возникает прекапиллярный компонент ЛГ. Повышенное ДЛА и ЛСС приводят к перегрузке ПЖ постнагрузкой и возникновению систолической дисфункции ПЖ, СН приобретает бивентрикулярный характер [Ghio S. et al., 2001; Guazzi M. et al., 2012]. Помимо повышенного ЛСС в патогенезе ОПЖСН важное значение имеет ишемия ПЖ. Так, перерастяжение стенок ПЖ, его повышенная работа могут приводить к ишемии ПЖ [Haddad F. et al., 2008; Harjola V.P. et al., 2016]. В результате смещения влево МЖП происходит снижение УО. При повышенном объеме ПЖ нарушается синхронная работа сердца: удлиненная систола ПЖ продолжается в то время, когда в ЛЖ начинается фаза расслабления. Перегрузка ПЖ повышенным ЛСС приводит к повышению давления в ПЖ, возможно смещение МЖП и уменьшение объема камеры ЛЖ [Naeije R. et al., 2014; Harjola V. P. et al., 2016].

1.5.2.2 Современная интенсивная терапия правожелудочковой сердечной недостаточности

В работах Haddad F. с соавт. указано, что этиотропная терапия ОПЖСН, которая возникла в результате инфаркта миокарда ПЖ, заключается в реваскуляризации в бассейне ПКА. Этого можно добиться тремя методами: тромболизис, эндоваскулярные методы (баллонная ангиопластика или стентирование) или АКШ [Haddad F. et al., 2008]. Иногда бывают показания для

применения ВАБК, который используют с целью улучшения коронарной перфузии [Haddad F. et al., 2008]. Что касается патогенетической терапии при ОПЖСН в результате инфаркта миокарда ПЖ, то она заключается в увеличении производительности ПЖ. ЦВД является показателем, который характеризует преднагрузку ПЖ. Согласно рекомендациям Wagner F. и Voelkel N. с соавт., уровень ЦВД не должен превышать 10 - 12 мм рт. ст. Повышенная преднагрузка ПЖ приводит к перерастяжению ПЖ и тем самым увеличивает потребление O_2 , усиливает ТР и снижает контрактильность миокарда [Wagner F., 2011; Voelkel N. et al., 2015]. Учитывая вышеизложенное, следует понимать, что при ОПЖСН, сопровождающейся снижением производительности ПЖ, имеют преимущество инотропные препараты не только с инотропным действием, но и снижающие ЛСС. Снижение ЛСС способствует снижению постнагрузки ПЖ, что важно для сохранения производительности ПЖ [Wagner F., 2011; Voelkel N. et al., 2015]. Например, к таким препаратам относятся левосимендан, добутамин и фосфодиэстеразы III типа (ФДЭ III). Левосимендан считается препаратом выбора для терапии ОПЖСН. Его эффект связан с повышением чувствительности сократительных белков к Ca^{2+} [Wagner F., 2011; Green E. M. et al., 2012; Naeije R. et al., 2014; Harjola V. P. et al., 2016]. Добутамин реализует инотропный и вазодилатирующий действия вследствие стимуляции β_1 -рецепторов миокарда, а также β_2 -рецепторов, в том числе и на МКК. К третьей группе препаратов относится, например, милринон. Данный препарат также значительно увеличивает производительность ПЖ [Wagner F., 2011; Green E. M. et al., 2012; Naeije R. et al., 2014; Harjola V. P. et al., 2016]. Однако, препараты третьей группы, в том числе, милринон, не зарегистрированы в Российской Федерации. Представителями инотропных препаратов второй линии являются адреналин и допмин.

Этиологическая терапия ОПЖСН, которая возникала в результате повышения постнагрузки ПЖ, например, при ТЭЛА, заключается в тромболизисе, применении эндоваскулярных методов лечения или открытой тромбэктомии ЛА [Konstantinides S.V. et al., 2014; Galie N. et al., 2016; Harjola V.P. et al., 2016]. К

сожалению, при декомпенсации ПЖСН вследствие длительно имеющейся ЛАГ, возможны только патогенетическая и симптоматическая терапии. Для интенсивной терапии в основном используют вазодилататоры МКК [Hoerper M. M. et al., 2011; Green E.M. et al., 2012; Galie N. et al., 2016; Harjola V.P. et al., 2016]. Важное значение имеет коррекция показателей газов артериальной крови путем устранения гипоксемии и гиперкапнии, так как гипоксемия и гиперкапния повышают ЛСС [Haddad F. et al., 2008; Harjola V. P. et al., 2016].

Для интенсивной терапии ОПЖСН используемый вазодилататор МКК должен соответствовать специфическим требованиям: минимально воздействовать на БКК, не иметь отрицательного инотропного эффекта, быть хорошо управляемым. Указанным критериям в полной мере соответствует NO, что делает ингаляцию этого газа методом выбора при лечении критических состояний, связанных с повышением сопротивления МКК [Баутин А. Е. и др., 2018]. NO считается единственным высокоселективным вазодилататором МКК, который не приводит к системной гипотензии [Griffiths M. et al., 2005; George I. et al., 2006; Green E.M. et al., 2012; Hoerper M.M. et al., 2018], ингаляционная терапия хорошо управляема. При лечении острой декомпенсации у пациентов с длительной ЛАГ используют ингаляцию NO с концентрацией 20 – 60 ppm на протяжении нескольких суток [George I. et al., 2006; Wagner F., 2011; Harjola V.P. et al., 2016].

1.5.3 Применение оксида азота в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств

1.5.3.1 Применение ингаляции оксида азота после коррекции врожденных пороков сердца

ЛАГ, ассоциированная с ВПС, составляет 0 – 4% в структуре пациентов специализированных референсных центров по лечению ЛГ [Fraisie A. et al., 2010; van Loon R.L. et al., 2011; Kimura Y. et al., 2013; del Cerro Marin M.J. et al., 2014; Pektas A. et al., 2016; Li L. et al., 2017; Anuardo P. et al., 2017]. Эта вторичная форма ЛАГ включает пациентов с простым операбельным и неоперабельным

ВПС, подгруппы: пациенты с синдромом Эйзенменгера, пациенты с ЛАГ и шунтированием слева направо, пациенты с ЛАГ, которые, как полагают, были связаны с их ВПС, и пациенты с послеоперационными / закрытыми дефектами [Simonneau G. et al., 2019].

Транзиторная ЛГ после восстановления ВПС встречается в 21,9 случаев на миллион и является одной из самых распространенных форм ЛАГ у детей, уступая только стойкой ЛГ у новорожденных [van Loon R.L. et al., 2011].

В первой декаде XXI века число взрослых пациентов с ВПС стало превышать число детей с пороками сердца. Распространенность – от 3 до 6 случаев на 1000 взрослых. Ежегодный прирост числа взрослых с ВПС составляет 5%. В Канаде с 2000 по 2010 г. число взрослых с ВПС выросло на 54% (!) [Van der Bom T. et al., 2012; Cuypers J.A. et al., 2016].

В 1995 году Curran R.D. и его коллеги из Children's Memorial Hospital в Чикаго применили ингаляцию NO у 15 послеоперационных детей с тяжелой рефрактерной ЛГ, не поддающейся лечению традиционными методами [Curran R.D. et al., 1995]. У одиннадцати детей была хорошая реакция на ингаляцию NO в дозах от 10 до 20 ppm, ингаляцию NO проводили до регресса ЛГ. Продолжительность лечения составляла от 1 до 10 дней. Четверо из 15 пациентов не ответили клинически на ингаляционный NO, и впоследствии умерли. У пациентов, ответивших на терапию, среднее ДЛА (ДЛАСр.) снизилось с $30,9 \pm 5,8$ мм рт.ст. до $23,1 \pm 5,4$ мм рт.ст.

Hermon M.M. с соавторами опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором приняли участие 38 детей с ВПС [Hermon M.M. et al., 2003]. Средний возраст всех 38 пациентов составил 3 месяца, а средний вес — 4,6 кг. Все 38 детей в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств с ИК получали ингаляцию NO при развитии тяжелой ЛГ (ДЛАСр. составляло 50% и более от среднего системного АД) в течение 5 дней после операции. У каждого исследуемого пациента были эхокардиографические признаки ЛГ [Torielli F., 2001] несмотря на агрессивное лечение с гипервентиляцией и FiO_2 100%. Продолжительность ИВЛ составила 12,5 суток

(14,5, 4–41). Медиана пребывания в больнице и отделении интенсивной терапии составила 32,5 дня (19,3, 12–175) и 15,5 дня (14,7, 5–47) соответственно. Длительность ингаляционной NO-терапии составила 5,5 суток (6, 2–29). В ходе исследования сделан вывод о том, что длительное применение ингаляционной NO-терапии у детей с ВПС после операции на сердце в диапазоне 5–40 ppm, приводит к максимальному уровню MetHb в крови 4%, что считается безопасным.

Саоjin Z. с соавторами сравнивали гемодинамические эффекты аэрозольного илопроста и ингаляционного NO у взрослых пациентов с ВПС и тяжелой ЛАГ [Саоjin Z. et al., 2012]. 185 взрослых пациентов с ВПС и тяжелой ЛАГ были разделены на две группы (илопрост, n=127; NO, n=58). Ингаляции илопроста и NO приводили к статистически значимому снижению систолического давления в легочной артерии (ДЛАсис) и ЛСС, а также увеличению легочного кровотока (Qp) и росту отношения Qp/Qs (от $1,5 \pm 0,8$ до $2,1 \pm 1,4$ в группе NO и от $1,5 \pm 0,8$ до $2,0 \pm 1,3$ в группе илопроста).

1.5.3.2 Применение ингаляции оксида азота после коррекции приобретенных пороков клапанного аппарата левых отделов сердца

ЛГ, обусловленная патологией левых отделов сердца, т.е. систолической дисфункцией и/или диастолической дисфункцией, и/или патологией клапанов сердца, относится к ЛГ II типа. При этом типе пассивное повышение венозного давления способствует ЛАГ, что приводит к ремоделированию сосудистого русла. Согласно данным Miller W. et al., при катетеризации правых камер сердца у пациентов с фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$ частота ЛГ составила 73% [Miller W. et al., 2013]. По данным Leung C. et al., при катетеризации правых камер сердца у пациентов с изолированной диастолической недостаточностью левого желудочка (фракция выброса ЛЖ $> 50\%$) частота ЛГ составила 52,5% [Leung C. et al., 2010]. Патологические изменения митрального и/или аортального клапанов способствуют возникновению ЛГ. Частота ЛГ при аортальном стенозе по данным разных источников колеблется от 16% (ДЛАсис. > 60 мм рт. ст.) до 74%

(ДЛАСис. > 35 мм рт. ст.) [Pai R. et al., 2007; Hart S. et al., 2010; Miceli A. et al., 2013]. Стоит отметить, что методом диагностики ЛГ в данных исследованиях служила ЭхоКГ. По данным Hart S. et al., при катетеризации правых камер сердца у пациентов с митральным стенозом частота ЛГ составила 73% [Hart S. et al., 2010]. В первые послеоперационные сутки ЛГ разрешается у 54% пациентов [Goldstone A. et al., 2011]. В среднем в течении первого года после операции ДЛАСис. снижается на 9 мм рт. ст. [Walls M. et al., 2008].

При операциях по поводу приобретенных пороков сердца, осложненных ЛГ, ОПЖСН считается одним из самых вероятных осложнений. Показанием к НО-терапии считается ЛГ, ассоциированная с повышенным сопротивлением сосудистого русла малого круга, приводящая к дисфункции ПЖ, рефрактерной к инотропной и традиционной вазодилатирующей терапии. В подобных условиях ингаляция NO уменьшает сосудистое сопротивление МКК и постнагрузку ПЖ, не влияя на тонус БКК и не снижая АД. Результатом назначения NO становится увеличение сердечного выброса и улучшение оксигенации, как следствие — снижение сроков респираторной поддержки и продолжительности нахождения в ОРИТ. Используют продленную ингаляцию NO с концентрацией 20 – 60ppm [Fattouch K. et al., 2005; Fernandes J.L. et al., 2011].

1.5.3.3 Ингаляционная терапия оксидом азота после трансплантации сердца

Показанием к назначению ингаляции NO является ОПЖСН в раннем послеоперационном периоде ТС (частота развития ОПЖСН достигает 25%) [Wagner F., 2011]. В большинстве кардиохирургических центров NO в обязательном порядке используется у всех пациентов, перенесших пересадку сердца.

Кроме того, ингаляцию NO используют при включении в лист ожидания ТС для выявления пациентов с высокой реактивной ЛГ и значительным ЛСС, имеющих риск развития послеоперационной ОПЖСН [Mehra M. et al., 2006; Galie

N. et al., 2016]. В соответствии с международными рекомендациями, у всех кандидатов на ТС перед операцией катетеризируют легочную артерию [Mehra M. et al., 2006]. В случае выявления высокого ЛСС, для определения фиксированного характера ЛГ, проводится тест на обратимость. В качестве вазодилататора используется NO в концентрации до 80 ppm с продолжительностью ингаляции 15–20 мин. Если на фоне ингаляции NO снижается ДЛА и ЛСС, гипертензию считают обратимой и делают заключение о возможности выполнения ТС [Mehra M. et al., 2006].

1.5.4 Ингаляция оксида азота в интенсивной терапии острого респираторного дистресс-синдрома

В 2011 г. Европейское общество интенсивной медицины (European Society of Intensive Care Medicine) инициировало работу международной согласительной комиссии экспертов по разработке современного определения ОРДС (The ARDS Definition Task Force). Результатом стало опубликованное в 2012 г. так называемое «Берлинское определение ОРДС» (The Berlin definition of ARDS, 2012) [Acute respiratory distress syndrome 2012]. ОРДС - форма острого диффузного повреждения легких, для которого характерно воспаление с повышением проницаемости сосудов и снижением аэрации легочной паренхимы. В указанных документах предлагаются следующие диагностические критерии ОРДС:

1. Временной интервал: возникновение синдрома (новые симптомы или усугубление симптомов поражения легких) в пределах одной недели от момента действия известного причинного фактора.

2. Данные визуализации органов грудной клетки: наличие двусторонних затемнений, которые нельзя объяснить выпотом, ателектазом, узлами.

3. Механизм отека: дыхательную недостаточность нельзя объяснить СН или перегрузкой жидкостью. Если факторов риска СН нет, необходимы дополнительные исследования, прежде всего ЭхоКГ.

4. Нарушение оксигенации:

- 4.1. Легкая степень: $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст. при ПДКВ или CPAP \geq

5 см вод. ст.

4.2. Средняя степень: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст. при ПДКВ или СРАР ≥ 5 см вод. ст.

4.3. Тяжелая степень: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ мм рт. ст. при ПДКВ или СРАР ≥ 5 см вод. ст.

Тяжесть течения ОРДС является достоверным прогностическим предиктором. Так, летальность при легкой степени синдрома (ОРДСлс) составляет 27% (24 — 30%), при ОРДС средней степени (ОРДСсс) - 32% (29 - 34%), а при ОРДС тяжелой степени (ОРДСтс) - 45% (42 - 48%) [Acute respiratory distress syndrome 2012].

Ежегодная частота развития ОРДС в индустриально развитых странах составляет от 5 до 33,8 случаев на 100 000 населения [Villar J. et al., 2014]. В России ежегодно отмечается от 15 000 до 25 000 случаев ОРДС [Мороз В.В., 2013].

После операций на сердце острая дыхательная недостаточность развивается в 12 – 20% случаев [Kogan A. et al., 2014; Баутин А.Е, и др., 2016], при этом ОРДС возникает после 2,5 – 5% кардиохирургических вмешательств, а летальность при тяжелых формах ОРДС у кардиохирургических пациентов составляет 17 – 50% [Kogan A. et al., 2014; Баутин А.Е, и др., 2016].

Ингаляция NO селективно уменьшает ДЛА и обеспечивает сосудорасширяющее действие только в вентилируемых альвеолах [Hillman N.D. et al., 1995]. Это приводит к перераспределению крови от невентилируемых зон легких к участкам сохраненной вентиляции и, таким образом, к улучшению оксигенации. Кроме того, ингаляция NO уменьшает ЛГ и улучшает функциональное состояние ПЖ [Bassenge E., 1991; Hogman M. et al., 1993; Inglessis I. et al., 2004]. При ОРДС используют продленную ингаляцию NO с концентрацией 20 – 60 ppm.

NO применяется в комплексной терапии ОРДС как дополнительный метод улучшения оксигенации с 1993 г. Однако, несмотря на явное улучшение показателей оксигенации, что было показано в нескольких работах [Rossaint R. et

al., 1994; Bigatello L.M. et al., 1994; Mourgeon E. et al., 1997; Taylor R.W. et al., 2004], терапия NO не продемонстрировала своей эффективности в улучшении показателей выживаемости. Вопрос отсутствия клинического ответа на терапию NO и методы улучшения оксигенации были исследованы J.A. Johannigman et al. в 2000 г. Было показано, что дополнительное увеличение положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) приводило к большему росту оксигенации после применения NO [Johannigman J.A. et al., 2000]. Несмотря на отсутствие влияния на прогноз, терапия NO остается перспективным методом коррекции гипоксемии при ОРДС. По данным разных авторов, процент ответа на терапию NO колеблется от 40 до 60% [Gerlach H. et al., 2003; Kaisers U. et al., 2003].

В клинических исследованиях пациентов с тяжелым ОРДС ингаляция NO вызывала избирательную легочную вазодилатацию, снижение легочного капиллярного давления [Benzing A. et al., 1994] и утечки альбумина в интерстиций [Benzing A. et al., 1995], а также улучшала оксигенацию [Rossaint R. et al., 1993]. Обладающий бактерицидным действием NO может препятствовать вторичному бактериальному повреждению лёгочной ткани при ОРДС [Jean D. et al., 2002]. Два пилотных исследования было проведено в США. Обе работы представляли рандомизированные, неослепленные, контролируемые, одноцентровые исследования с небольшой выборкой ($n = 40$ и $n = 30$) и продемонстрировали лишь временное улучшение оксигенации в течение первых 24 часов терапии без влияния на частоту летальных исходов [Troncy E. et al., 1998]. В дальнейшем в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 177 пациентов (среднее значение PaO_2/FiO_2 на момент включения ≈ 129 мм рт.ст.), у которых использовали различные концентрации ингаляционного NO (от 1,25 до 80 ppm) в сравнении с плацебо, также не было выявлено различий как в летальности, так и продолжительности жизни и в количестве дней без ИВЛ, однако обнаружено значимое улучшение оксигенации [Dellinger R.P., et al., 1998]. Кроме того, ингаляция NO снижала частоту прогрессирования умеренной дыхательной недостаточности до тяжелой дисфункции легких. [Lundin S. et al., 1999].

В.Н. Попцов в своей работе выявил, что при начальной стадии ОРДС повышается ЛСС у 48,3% пациентов. Повышенное ЛСС в данной ситуации связано с нарушением NO-зависимой вазодилатации. В этом клиническом случае ингаляционная терапия NO позволяет эффективно корректировать нарушения гемодинамики и газообмена [Попцов В.Н., 2006].

Существуют данные, свидетельствующие о том, что кроме бактерицидного действия, NO может защищать легочную ткань при ОРДС от вторичного бактериального повреждения [Jean D. et al., 2002].

NO включен в клинические рекомендации ФАР по диагностике и лечению ОРДС в качестве средства, назначаемого при критических нарушениях оксигенации перед переводом пациента на ЭКМО [рекомендации ФАР ОРДС 2020].

1.6 Побочные эффекты ингаляционной терапии оксидом азота

1.6.1 Метгемоглобинемия

Метгемоглобинемия - хорошо известное потенциальное осложнение NO у пациентов с дефицитом метгемоглобинредуктазы и передозировкой NO [Raut M.S. et al., 2017]. Метгемоглобинемия возникает, когда связанное двухвалентное железо (Fe^{2+}) оксигемоглобина окисляется до связанного трехвалентного железа (Fe^{3+}) метгемоглобина. Признаком метгемоглобинемии является несоответствие между чрескожным насыщением кислородом крови (SpO_2) и сатурацией кислорода в газах артериальной крови (SaO_2). Генетические факторы риска метгемоглобинемии включают гемоглобиноз М, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и генотипы врожденной метгемоглобинемии. Только раннее распознавание факторов высокого риска метгемоглобинемии предотвратит периоперационную гипоксию в операционной и ОРИТ. Расхождение между SpO_2 и SaO_2 может быть самым ранним индикатором метгемоглобинемии. Наиболее распространенные препараты, вызывающие метгемоглобинемию, включают анестетики на основе кокаина, такие как

бензокаин и лидокаин, антибиотики, такие как дапсон, и газы, такие как NO [Cefalu J.N. et al., 2020].

Centorrino R. с соавт. в 2019 году сообщили о первом случае опасной для жизни неонатальной метгемоглобинемии, которая произошла во время ингаляции NO в стандартной дозе 20 ppm у новорожденного с ранним началом сепсиса и ЛГ [Centorrino R. et al., 2019]. Опасную для жизни метгемоглобинемию эффективно лечили метиленовым синим и аскорбиновой кислотой с одновременным прекращением терапии NO и началом приема илопроста и силденафила.

Метгемоглобинемия смертельна, если не обнаружена на ранней стадии как гипоксия, поскольку она не поддается кислородной терапии. Согласно данным Marcucci L., у тяжелобольного пациента на ИВЛ, получающего NO, даже более низкая доза может вызвать тяжелую гипоксию тканей, поскольку пациент может находиться в состоянии гипоперфузии. Если уровень метгемоглобина превышает 5%, следует рассмотреть возможность изменения дозировки. Высокий уровень клинических проявлений тяжелого лактоацидоза и гипоксии тканей требует лечения внутривенным введением метиленового синего 1–2 мг/кг, который быстро превратит трехвалентное железо обратно в двухвалентную форму, что приведет к насыщению тканей кислородом [Marcucci L. et al., 2012].

1.6.2 Образование диоксида азота

Классический пример токсичности диоксида азота (NO₂) известен как «болезнь заполнителя силоса». Заболевание наполнителя силоса возникает при вдыхании пациентом NO₂, образующегося при разложении силоса [Brooks S.M., 2013; Amaza I.P. et al., 2020]. Пациенты могут испытывать различные симптомы в зависимости от продолжительности воздействия и концентрации NO₂. Если пациент изначально подвергается значительному воздействию, то клиническая картина проявляется одышкой, кашлем или даже симптомами, характерными для ОРДС [Perez-Lauterbach D. et al., 2019; Amaza I.P. et al., 2020].

Оксиды азота - раздражающие газы с низкой растворимостью в воде. Напротив, хорошо растворимые в воде газы обычно откладываются в

верхних дыхательных путях, вызывая относительно быстрое начало раздражения верхних дыхательных путей и слизистых оболочек. Именно из-за низкой растворимости оксидов азота в воде возникают легочные эффекты с отсроченным началом. NO_2 и другие оксиды азота повреждают ткань легких за счет генерации активных свободных радикалов, полученных из азота. Кроме того, при контакте с водой оксиды азота производят азотную кислоту, вызывая раздражение или повреждение легочной ткани [McKay C.A. et al., 2014]. NO является малорастворимым в воде газом и, следовательно, способен проникать через дистальные бронхиолы и прилегающие альвеолы. Kido Y. с соавт. считают, что NO_2 вызывает прямое повреждение альвеолярных эпителиальных клеток через образование токсичных свободных радикалов, что может привести к диффузному повреждению альвеол [Kido Y. et al., 2017]. При увеличении концентрации NO увеличивается риск отека легких. По данным Gorguner M. и Akgun M., токсический пневмонит и бронхиолит могут развиваться при концентрации NO от 25 до 100 ppm. Воздействие более 150 ppm обычно приводит к летальному исходу из-за облитерирующего бронхиолита, химического пневмонита и отека легких [Gorguner M. et al., 2010].

1.6.3 Оксид азота и систолическая дисфункция левого желудочка

Применение вазодилататоров МКК имеет свои противопоказания. Противопоказания обусловлены как со спецификой фармакодинамики вазодилататоров МКК при выраженном нарушении сократительной способности ЛЖ, так и негативным отношением к результатам их использования с точки зрения доказательной медицины. Не рекомендуется назначение вазодилататоров МКК пациентам с ЛГ, обусловленной с поражением левых отделов сердца, так как данные препараты, снижая ЛСС, увеличивают объемную нагрузку на поврежденный ЛЖ [Guazzi M. et al., 2012]. Патофизиологическое объяснение этой рекомендации было продемонстрировано в клинических условиях Bocchi E.A. с соавт. На фоне терапии вазодилататорами МКК могла развиваться декомпенсация СН и кардиогенный отек легких [Bocchi E.A. et al., 1994; Loh E. et al., 1994].

Отрицательные результаты РКИ, в которых изучалась эффективность использования различных вазодилататоров МКК у пациентов с ЛГ II типа, вероятно связаны с вышеописанными гемодинамическими эффектами [Packer M., 1998; Kalra P.R. et al., 2002]. Исходя из вышеизложенного, ЕОК не рекомендует назначение препаратов для специфической терапии пациентам с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца [Galiè N. et al., 2016]. Закономерно, в инструкциях по применению препаратов для специфической терапии ЛАГ, разрешенных на территории РФ, СН с ДЗЛА более 15 мм рт. ст. или застоем в легких указывается как противопоказание или состояние, требующее тщательного мониторингового контроля при назначении этих препаратов.

1.6.4 Влияние длительной ингаляционной терапии оксидом азота на функцию почек

Считается, что NO, будучи сосудорасширяющим средством, играет важную роль в гомеостатической регуляции почечной гемодинамики как при нормотензивном, так и при гипертензивном состояниях [Lahera V. et al., 1991]. Существующие данные предполагают, что NO регулирует многие аспекты нормального почечного гомеостаза, и любое нарушение эндогенной продукции NO может привести к нефропатии.

Однако, Руан и его коллеги недавно опубликовали ретроспективное когортное исследование ($n = 547$; 2007–2015 гг.), в котором оценивалась взаимосвязь между NO, вводимым в первые 3 дня ОРДС, и последующей потребностью в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [Ruan S.Y. et al., 2016]. Они обнаружили, что NO был связан со значительным увеличением ЗПТ, что согласуется с мета-анализами исследований [Adhikari N.K. et al., 2007; Ruan S.Y. et al., 2015].

С другой стороны, Ri H.S. с соавт. проанализировали медицинские данные 36 пациентов, перенесших операцию трансплантации легких (ТЛ) с января 2012 г. по июль 2017 г. в условиях единой университетской больницы. Пациенты были разделены на 2 группы: NO ($n = 14$) и контрольную ($n = 19$). Не было

существенной разницы в частоте возникновения и тяжести острого повреждения почек (ОПП) после ТЛ между NO и контрольной группами. Средние уровни креатинина в сыворотке после операции составили $0,91 \pm 0,44$ и $0,81 \pm 0,37$ мг / дл в NO и контрольной группах соответственно. Результат исследования показал, что терапия NO не была связана с частотой возникновения ОПП после ТЛ [Ri H.S., et al., 2018].

Проведенный анализ литературы показал, что проблема изучения физиологических эффектов NO, особенно влияния NO на гемодинамику, остается актуальной. При этом имеются противоречивые результаты в изучении ингаляции NO при систолической дисфункции левых отделов сердца, длительной ингаляции NO на функцию почек. Данные об эффекте NO, провоспалительном или противовоспалительном, так же неоднозначны, что отражается в разных моделях воспаления.

Как известно, ЛГ часто осложняет состояние больного как в интраоперационном периоде, так и в ОРИТ. Представленный выше обзор источников литературы позволяет сделать следующее заключение. В настоящее время есть возможность дозированной подачи NO пациенту двумя способами. Первый способ представляет подачу NO из баллонов. В России несколько фирм выпускают NO в баллонах 10 и 40 литров с концентрацией 1000 ppm. Второй способ подачи NO появился относительно недавно. В России разработан аппарат АИТ-NO-01 для ингаляционной NO-терапии с получением NO из атмосферного воздуха при помощи импульсно-периодического диффузного электроразряда. Остается открытым вопрос о влиянии NO, полученного методом дозирования газа из баллонов или методом синтеза из атмосферного воздуха на гемодинамические параметры пациентов с прекапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. В настоящее время не изучено влияние NO, синтезированного с помощью аппарата АИТ-NO-01, на клиническую эффективность и безопасность послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств у пациентов с прекапиллярной ЛГ.

ГЛАВА 2

Материалы и методы исследования

2.1 Общая характеристика исследования

Основой настоящей работы стало клиническое исследование эффективности и безопасности ингаляционной терапии NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха.

В период с 01.07.2019 г. по 12.05.2020 г. в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России) было выполнено одноцентровое когортное исследование с ретроспективным контролем. Протокол исследования был одобрен в соответствии с разрешением на проведение клинических испытаний № 755/2018 от 27 сентября 2018 г. (Заключение № 655-1112/1-18 от 17 сентября 2018 г. о возможности проведения клинических испытаний) Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Кроме того, было получено Заключение Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации об этической обоснованности клинических испытаний медицинского изделия с участием человека № 17 от 14 января 2019 г. Проведение исследовательской работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России на заседании 13.05.2019 г. (выписка №050519 из протокола заседания 06-19).

Результаты применения метода синтеза NO из атмосферного воздуха с использованием аппарата АИТ-NO-01 (группа исследования) сравнивали с результатами, полученными в группе ретроспективного контроля при применении устройства для дозирования NO 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. Была проведена оценка данных лабораторных тестов и углубленный анализ показателей гемодинамики, а также учет клинических показателей - продолжительности ИВЛ в послеоперационном периоде и длительности нахождения в ОРИТ. Дополнительно была проведена детальная регистрация побочных эффектов терапии NO. Полученные данные позволили сделать заключение об одинаковой эффективности и безопасности ингаляции NO, полученного из атмосферного воздуха при сравнении с методом дозирования этого газа из баллонов.

2.1.1 Последовательность событий исследования

Идентификация пациента из популяции.

Дооперационное обследование.

Оценка соответствия пациента критериям включения и невключения в исследование.

Оформление информированного согласия на участие в исследовании.

Общая комбинированная анестезия по единому протоколу, принятому в клинике ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России.

Выполнение кардиохирургической операции в условиях ИК согласно принятому в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» протоколу.

Перевод пациента после завершения кардиохирургической операции из операционной в ОРИТ.

Подтверждение наличия ЛГ и ее прекапиллярного характера.

Ингаляционная терапия NO, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха с применением аппарата АИТ-NO-01 до экстубации пациента.

Определение состояния гемодинамики большого и малого кругов кровообращения, показателей газообмена, доставки кислорода и кислотно-основного состояния (КОС) через 1, 6, 12, 18 и 24 часов после начала терапии NO.

Учет побочных эффектов терапии NO

Учет показателей клинического течения на протяжении нахождения пациента в стационаре после выполненного оперативного вмешательства.

2.1.2 Определение объема выборки

Для определения объёма выборки использовали номограмму Д. Альтмана [Altman D.G., 1982]. Согласно проведенным расчетам, объем выборки должен был составлять 160 пациентов (80 пациентов в группе исследования и 80 пациентов в группе контроля). С учетом возможного выхода пациентов из исследования было принято решение увеличить объем выборки до 200 пациентов. В группу исследования и в группу ретроспективного контроля включили по 100 больных.

2.2 Исследование эффективности и безопасности применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха у взрослых пациентов

В наше исследование вошли 110 взрослых пациентов. 55 составили группу исследования, у этих больных в послеоперационном периоде использовали ингаляцию NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха с применением аппарата АИТ-NO-01. 55 пациентов составили группу ретроспективного контроля, в которой использовали NO, полученный из баллонов с помощью дозирующего устройства NOXBOX Mobile. Информация об этих пациентах была получена на основе данных медицинской документации.

2.2.1 Критерии включения и невключения в исследование взрослых пациентов

Были определены следующие критерии включения в исследование взрослых пациентов.

1. Наличие подписанного информированного согласия.
2. Наличие ЛГ по данным дооперационной ЭхоКГ.
3. Выполненная операция на сердце в условиях ИК.
4. ИВЛ через эндотрахеальную трубку.
5. Прекапиллярная ЛГ в послеоперационном периоде кардиохирургического вмешательства (ДЛАСр. не менее 25 мм рт. ст., ДЗЛА не более 15 мм рт. ст.).

Мы обозначили следующие критерии невключения взрослых пациентов в исследование.

1. Метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная).
2. Геморрагический диатез.
3. Тяжелая левожелудочковая недостаточность (III и IV функционального класса по NYHA).
4. Внутричерепное кровоизлияние.

Выбор указанных выше критериев невключения был обусловлен желанием повысить безопасность пациентов и снизить риск развития побочных эффектов ингаляционной терапии NO, таких как образование MetHb и угнетающее воздействие на функцию тромбоцитов. Патофизиологическим обоснованием опасности назначения вазодилататоров МКК, в т.ч. NO, пациентам с ЛГ, ассоциированной с левожелудочковой СН, является положение о том, что эти препараты, снижая ЛСС, увеличивают объемную нагрузку на поврежденный ЛЖ. В инструкциях по применению препаратов для специфической терапии ЛАГ, разрешенных на территории РФ, СН с ДЗЛА более 15 мм рт. ст. или застоем в легких указывается как противопоказание или состояние, требующее тщательного мониторингового контроля.

Мы определили следующий критерий исключения из исследования. Взрослые пациенты исключались из исследования в тех случаях, когда в послеоперационном периоде кардиохирургического вмешательства у них не развивалась ЛГ, ДЛАСр. сохранялось на уровне менее 25 мм рт. ст.

2.2.2 Включение взрослых пациентов, формирование группы клинического исследования

Первоначально для включения в исследование были рассмотрены 102 взрослых пациента, у которых ввиду наличия патологических изменений клапанного аппарата сердца предполагалось наличие ЛГ. Однако по данным дооперационной ЭхоКГ ЛГ подтвердилась только у 72 пациентов, которым было предложено участвовать в исследовании. 8 больных отказались от участия и не

подписали информированное согласие. Из оставшихся 64 участников в 9 случаях был отмечен критерий исключения - в послеоперационном периоде не было обнаружено признаков ЛГ по данным прямой манометрии в легочной артерии. Таким образом, в группу исследования включили 55 взрослых пациентов (Рисунок 2.1).

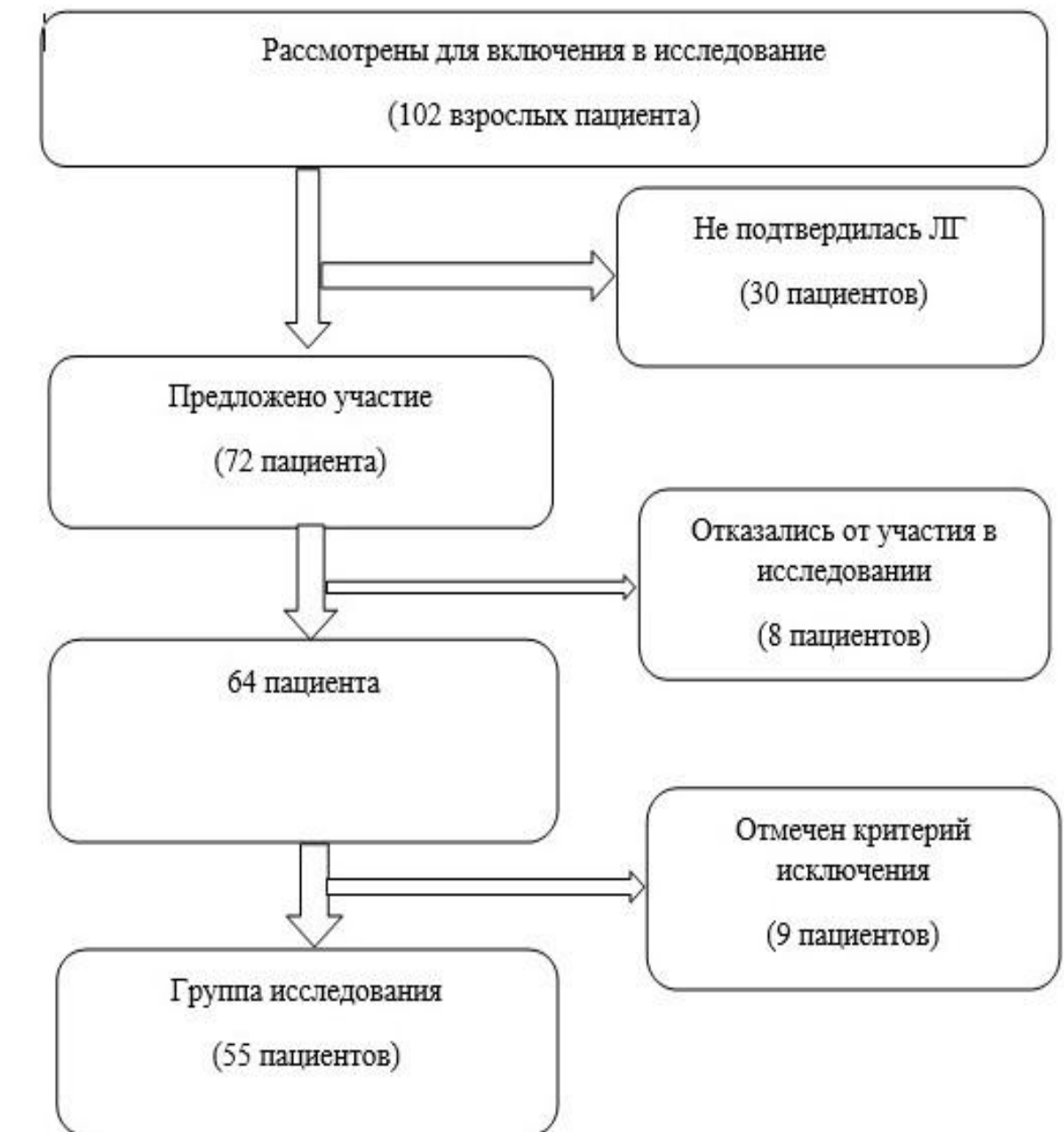


Рисунок 2.1 - Схема отбора и включения пациентов в исследование

2.2.3 Формирование группы ретроспективного контроля для исследования эффективности и безопасности применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха у взрослых пациентов

Группа ретроспективного контроля взрослых пациентов была сформирована на основе анализа медицинских документов, содержащих данные о дооперационном обследовании, интраоперационном течении и послеоперационном периоде у больных с прекапиллярной ЛГ. Для коррекции ЛГ у этих пациентов использовали ингаляцию NO, подаваемого из баллонов при помощи устройства NOXBOX Mobile. Оперативные вмешательства на сердце этим пациентам были выполнены в период с января 2018 г. по июль 2019 г.

Мы определили следующие критерии включения взрослых пациентов в группу ретроспективного контроля.

1. Наличие подписанного информированного согласия.
2. Выполненная операция на сердце в условиях ИК.
3. ДЛАСр. ≥ 25 мм рт. ст. в послеоперационном периоде кардиохирургического вмешательства.
4. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.
5. ИВЛ через эндотрахеальную/трахеостомическую трубку.
6. Ингаляционная терапия NO с использованием метода подачи газа из баллонов посредством применения устройства NOXBOX Mobile (Bedfont, Великобритания).

Критерии не включения взрослых пациентов в группу ретроспективного контроля.

1. Метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная).
2. Геморрагический диатез.
3. Тяжелая левожелудочковая недостаточность (III и IV функционального класса по NYHA).
4. ДЗЛА более 15 мм рт. ст.
5. Внутричерепное кровоизлияние.

В соответствии с выбранными критериями включения и невключения в группу ретроспективного контроля вошли 55 взрослых пациентов.

2.2.4 Общая характеристика взрослых пациентов, включенных в исследование

Как следует из представленных выше материалов, всего в исследование вошли 110 взрослых пациентов. Включили 52 мужчин и 58 женщин, средний возраст больных составил $63,2 \pm 9,8$ лет. Всем пациентам были выполнены хирургические вмешательства на сердце, в послеоперационном периоде которых сохранялась прекапиллярная ЛГ.

Основные антропометрические, демографические и клинические данные о взрослых пациентах, включенных в исследование, представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Данные о взрослых пациентах, включенных в исследование ($M \pm SD$), $n = 110$

Показатель		Значение
Возраст, лет		$63,2 \pm 9,8$
Пол	Мужской, n (%)	52 (47,3)
	Женский, n (%)	58 (52,7)
Вес, кг		$78,4 \pm 14,7$
Рост, см		$166,2 \pm 10,8$
Исходное ДЛАСр., мм рт. ст.		$27,3 \pm 3,7$
Исходное ЛСС, $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$		$253,5 \pm 86,4$
Сопутствующие заболевания, n (%)	ИБС	79 (71,8)
	ГБ	91 (82,7)
	ХСН II ФК по NYHA	100 (90,9)
АКШ и протезирование/ пластика клапана сердца, n (%)		43 (39,1)
Протезирование/пластика МК, n (%)		32 (29,1)
Протезирование АК, n (%)		24 (21,8)
Прочие операции на сердце, n (%)		11 (10)

АК — аортальный клапан; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ГБ — гипертоническая болезнь; ДЛАСр. — среднее давление в легочной артерии; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; МК — митральный клапан.

2.2.5 Периоперационное сопровождение взрослых пациентов, включенных в исследование

2.2.5.1 Предоперационное обследование и подготовка взрослых пациентов

В предоперационном периоде обследование больных проводилось в соответствии с внутренним протоколом, утвержденным в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и предполагало тщательное изучение анамнеза заболевания и жизни, данных физикального исследования. Комплексное обследование включало в себя стандартный перечень клинических, лабораторных и функциональных исследований: рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию (ЭКГ), трансторакальную ЭхоКГ, фиброгастродуоденоскопию, дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей, ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных сосудов, ангиографию коронарных артерий.

Предоперационная медикаментозная подготовка взрослых пациентов предполагала продолжение терапии как основного, так и сопутствующих заболеваний. В абсолютном большинстве вошедшие в исследование взрослые пациенты получали комплексную терапию ИБС и гипертонической болезни (ГБ), включающую β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и ацетилсалициловую кислоту. При наличии ХСН дополнительно применяли диуретики. Пациенты принимали указанные препараты вплоть до дня выполнения операции. Исключением были иАПФ, назначенные по поводу ГБ, эти препараты отменяли вечером накануне вмешательства.

2.2.5.2 Методика анестезии, использованная при выполнении кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов

Стандартная подготовка пациента к плановой операции включала в себя отказ от приема пищи минимум за 10 - 12 часов перед началом оперативного вмешательства. Одним из важных моментов предоперационной подготовки была премедикация, которая предполагала прием таблетированных седативных препаратов и блокаторов протонной помпы (протокол, принятый в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» включает: гидроксизина хлорид 25 мг, омепразол 20 мг). В утреннее время перед операцией пациентам в плане продолжения премедикации применяли внутримышечные и/или внутривенные инъекции бензодиазепинов и ингибиторов протонной помпы (диазепам 10 мг, омепразол 40 мг). Всем больным во время оперативного вмешательства проводили общую комбинированную анестезию по единому протоколу, принятому в клинике ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Индукция анестезии осуществлялась медленной инфузией пропофола в дозе 0,75–1 мг/кг в комбинации с фентанилом, вводимым в дозе 5 мкг/кг. Для миоплегии: применяли пипекурония бромид 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии обеспечивали ингаляцией севофлурана с концентрацией в конечно-выдыхаемой смеси 1,5 – 2,5% и болюсным введением фентанила в дозе не менее 25 мкг/кг до момента подключения ИК и не менее 30 – 40 мкг/кг за всю операцию.

Стандартный интраоперационный мониторинг включал следующие позиции. Проводили инвазивное измерение АД, постановку катетера Swan-Ganz с контролем ЦВД, ДЛА и показателей центральной гемодинамики, определяли EtCO₂, SpO₂, проводили 7-канальную ЭКГ, термометрию в прямой кишке и носоглотке, учитывали диурез.

Интраоперационная ИВЛ проводилась со следующими параметрами: FiO₂ – необходимая для поддержания SaO₂ 99 – 100% (PaO₂ в пределах 100 – 150 мм рт. ст.), контроль по объему, дыхательный объем - 8 мл/кг, частота дыханий – достаточная для поддержания нормокапнии. Допускалось использование ПДКВ 5 – 10 см вод. ст. после отключения аппарата ИК.

Антибактериальная профилактика осуществлялась путем внутривенного введения цефуроксима в дозировке 1,5 гр. Первое введение выполнялось за 30 минут до начала оперативного вмешательства, далее препарат вводился каждые 8 часов в течение суток. Кроме того, антибиотик добавлялся в объем первичного заполнения контура аппарата ИК.

2.2.5.3 Методики экстракорпорального кровообращения и защиты миокарда

Во время оперативного вмешательства экстракорпоральное кровообращение проводили аппаратом Stokert S3 (Sorin Group, Германия) с использованием одноразовых мембранных оксигенаторов «Maquet» (Германия), «Dideco» (Италия), «Terumo» (Япония).

Подключение осуществляли по стандартной схеме путем канюлирования восходящей аорты верхней поллой вены и нижней поллой вены. Во время перфузии поддерживали следующие параметры: среднее перфузионное давление – 70 ± 5 мм рт. ст. (для его поддержания использовали α_2 -адреномиметики), объемная скорость перфузии - 2.4 л/мин/м^2 . При этом pO_2 в артериальной крови поддерживали в диапазоне 150 - 250 мм рт. ст., а pCO_2 - в диапазоне 33 - 38 мм рт. ст. Контроль системной гепаринизации (расчетная доза гепарина 300 Ед/кг) выполняли путем измерения активированного времени свертывания (АВС), которое поддерживали выше 480 сек. После удаления шунтирующих канюль остаточное действие гепарина нейтрализовали раствором протамина сульфата из расчета 1 мг на 100 ЕД гепарина, под контролем АВС.

Противоишемическая защита миокарда осуществлялась методом изотермической прерывистой кровяной кардиopleгии (обогащенная калием оксигенированная аутокровь подавалась анте- и ретроградно каждые 15 минут в течение 2 - 3 минут).

Температурный режим: умеренная гипотермия, с последующим согреванием до $36,5^\circ \text{C}$ в носоглотке перед отключением ИК.

2.2.5.4 Мониторинг и интенсивная терапия в послеоперационном периоде

После выполненного кардиохирургического вмешательства пациентов доставляли в ОРИТ, где продолжался мониторинг и необходимое фармакологическое сопровождение. ИВЛ в послеоперационном периоде проводили аппаратами Evita или Savina (Dräger, Германия) в режиме нормовентиляции: EtCO₂ поддерживали в диапазоне 35 - 45 мм рт. ст., ДО - 8 мл/кг, SpO₂ в пределах 97 - 100%, использовали ПДКВ от 5 до 10 см вод. ст. Первоначально применяли режим SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) с последующим переходом на такие режимы вспомогательной ИВЛ как BiPAP (biphasic positive airway pressure), а также BiPAP в комбинации с PS (pressure support). После восстановления сознания и мышечного тонуса перед экстубацией использовали режим CPAP (continuous positive airway pressure). После экстубации проводили инсуффляцию увлажненного кислорода через носовые катетеры с потоком 3-5 л/мин.

2.2.5.5 Методика ингаляции оксида азота, использованная у взрослых пациентов

У всех пациентов, включенных в исследование, в послеоперационном периоде имелась прекапиллярная ЛГ (ДЛАСр. ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.), что служило показанием к назначению ингаляции NO. Подача NO в дыхательный контур аппарата ИВЛ с целевой концентрацией во вдыхаемой смеси 20 ppm продолжалась до момента перевода пациентов на самостоятельное дыхание. Линия подачи смеси, содержащей NO, подключалась к магистрали вдоха на расстоянии не менее 30 см от эндотрахеальной трубки.

У пациентов основной группы NO был синтезирован из атмосферного воздуха в аппарате АИТ-NO-01 (Рисунок 2.2). В состав АИТ-NO-01 входит несколько элементов: генератор NO (блок газового разряда), блок управления, блок очистки газовой смеси, монитор содержания NO и NO₂ в газовой смеси. Синтез NO происходит путем импульсно-периодического диффузного электроразряда [Буранов С.Н., 2019]. Суть метода состоит в подаче очищенного

воздуха в разрядную камеру посредством поршневого насоса. Разряд возбуждается импульсами длительностью в единицы микросекунд и амплитудой в 3 кВ. Блок управления позволяет регулировать концентрацию NO путем изменения частоты подачи импульсов. Из разрядной камеры газовая смесь, содержащая NO и NO₂, поступает в блок очистки, где из нее селективно удаляется NO₂. Для этого используется адсорбер на основе гидроксида кальция. Далее NO-содержащая смесь подается в контур аппарата ИВЛ.



Рисунок 2.2 – Аппарат АИТ-NO-01

Блок мониторинга (Рисунок 2.3) обеспечивает непрерывный контроль концентрации NO и NO₂ в дыхательном контуре, для чего проба газовой смеси отбирается максимально близко к пациенту. Проба поступает на

электрохимические датчики, сигналы с датчиков обрабатываются микропроцессором. Измеряемые величины (ppm) выводятся на дисплей. Можно задать предельные концентрации NO и NO₂, при превышении которых срабатывает тревога и происходит автоматическое выключение генератора. После анализа в датчиках газовая смесь подается на нейтрализатор для поглощения NO и NO₂, после чего выбрасывается в атмосферу.



Рисунок 2.3 – Блок мониторинга аппарата АИТ-NO-01

В случаях, когда пациенты продолжали нуждаться в ингаляционной терапии NO после экстубации и перевода на самостоятельное дыхание, NO подавался в лицевую маску вместе с кислородно-воздушной смесью (поток кислорода – 4 л/мин). В таких ситуациях использовали установки NOXBOX Mobile.

В группе ретроспективного контроля NO поступал к пациентам из баллонов с использованием установки NOXBOX Mobile (Bedfont, Великобритания), представленной на Рисунке 2.4. Это устройство комплектуется двумя 10-

литровыми баллонами, содержащими NO в концентрации 1000 ppm под давлением 150 атм. Использовали газовую смесь, содержащую 99,9% азота и 0,1% NO (1000 ppm), произведенную Балашихинским химическим заводом (Россия). Блок редукторов снижает давление, после чего газ из баллонов направляется в ротаметр, позволяющий управлять потоком NO в диапазоне от 0 до 900 мл/мин. Из ротаметра газовая смесь, содержащая NO поступает в контур аппарата ИВЛ. Устройство NOXBOX Mobile снабжено монитором, позволяющим контролировать содержание NO и NO₂ в газовой смеси.



Рисунок 2.4 – Устройство NOXBOX Mobile

2.3 Исследование эффективности и безопасности применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха у детей

В исследование вошли 90 детей. 45 составили группу клинического исследования, у этих пациентов в послеоперационном периоде использовали ингаляцию NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха с применением аппарата АИТ-NO-01. 45 детей составили группу ретроспективного контроля, в которой использовали NO, полученный из баллонов с помощью дозирующего устройства NOXBOX Mobile. Информация об этих детях была получена на основе данных медицинской документации.

2.3.1 Критерии включения и невключения детей в исследование

Были определены следующие критерии включения детей в исследование

1. Наличие подписанного законными представителями информированного согласия.
2. Перенесенное оперативное вмешательство на сердце.
3. ИВЛ через эндотрахеальную/трахеостомическую трубку.
4. Прекапиллярная ЛГ, ДЛАСис. не менее 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ.

Мы обозначили следующие критерии невключения детей в исследование.

1. Метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная).
2. Геморрагический диатез.
3. Тяжелая левожелудочковая недостаточность (III и IV функционального класса по NYHA).
4. Клинические и эхокардиографические признаки повышения давления в левом предсердии более 15 мм рт. ст.
5. Внутрочерепное кровоизлияние.

Критерием исключения из исследования считали отсутствие признаков ЛГ в послеоперационном периоде по данным ЭхоКГ.

2.3.2 Включение детей, формирование группы клинического исследования

Изначально для включения в исследование были рассмотрены 92 ребенка, которым планировались кардиохирургические вмешательства по поводу ВПС. По данным предоперационной ЭхоКГ ЛГ была обнаружена у 54 детей, их законным представителям предложили участие в исследовании, однако в 6 случаях был получен отказ. У трех детей в послеоперационном периоде не было отмечено развитие ЛГ (критерий исключения). Таким образом, в группу клинического исследования включили 45 детей (Рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 – Схема включения детей в группу клинического исследования

2.3.3 Формирование группы ретроспективного контроля для исследования эффективности и безопасности применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха у детей

Группа детей для ретроспективного контроля была сформирована на основе анализа медицинских документов, содержащих данные о дооперационном обследовании, течении кардиохирургического вмешательства и послеоперационного периода у детей с ВПС и прекапиллярной ЛГ. Для коррекции ЛГ у этих пациентов использовали ингаляцию NO, подаваемого из баллонов при помощи устройства NOXBOX Mobile. Оперативные вмешательства на сердце этим детям были выполнены в период с января 2018 г. по июль 2019 г.

Мы определили следующие критерии включения детей в группу ретроспективного контроля.

1. Выполненная операция на сердце в условиях ИК.
2. Прекапиллярная ЛГ, ДЛАсис. не менее 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ.
3. ИВЛ через эндотрахеальную/трахеостомическую трубку.
4. Ингаляционная терапия NO с использованием метода подачи газа из баллонов посредством применения устройства NOXBOX Mobile (Bedfont, Великобритания).

Критерии невключения детей в группу ретроспективного контроля.

1. Метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная).
2. Геморрагический диатез.
3. Тяжелая левожелудочковая недостаточность (III и IV функционального класса по NYHA).
4. Клинические и эхокардиографические признаки повышения давления в левом предсердии более 15 мм рт. ст.
5. Внутрочерепное кровоизлияние.

В соответствии с выбранными критериями включения и невключения в группу ретроспективного контроля вошли 45 детей.

2.3.4 Общая характеристика включенных в исследование детей

Всего в исследование включили 90 детей. 45 пациентов вошли в группу исследования (применение аппарата АИТ-НО-01), 45 — в группу ретроспективного контроля (использование метода подачи газа из баллона).

В этой группе было 28 новорожденных и 62 ребенка старше 28 дней, из них 40 мальчиков и 50 девочек. Пациентам группы исследования оперативные вмешательства на сердце были выполнены в НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 01.07.2019 г. по 12.05.2020 г. Пациенты группы ретроспективного контроля перенесли кардиохирургические вмешательства в период с 01.09.2018 г. по 01.07.2019 г. Пластика дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) была проведена в 31 (34,4%) случае, устранение транспозиции магистральных сосудов выполнили у 21 (23,3%) ребенка, пластику дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) – в 13 (14,4%) наблюдениях, коррекцию тетрады Фалло осуществили у 4 (4,4%) детей, устранение полного атриовентрикулярного канала провели 5 (5,6%) раз, прочие операции – в 16 (17,8%) случаях. Течение послеоперационного периода у всех новорожденных и детей осложнилось развитием прекапиллярной ЛГ.

Таблица 2.2 – Данные о новорожденных и детях, включенных в исследование, медиана (Q1; Q3), n = 90

Показатель		Значение
Возраст, лет.		0,35 (0,08; 0,9)
Пол	Мужской, n (%)	40 (44,4)
	Женский, n (%)	50 (55,6)
Новорожденные, n (%)		28 (31,1)
Вес, кг		5,3 (3,5; 8,2)
Рост, см		62 (54; 74)
ППТ, м ²		0,3 (0,24; 0,38)
Исходное ДЛАсис., мм рт. ст.		45 (42; 45)

ППТ – площадь поверхности тела; ДЛАсис. – систолическое давление в легочной артерии, рассчитанное при трансторакальной ЭхоКГ

2.3.5 Периоперационное сопровождение детей, включенных в исследование

2.3.5.1 Предоперационное обследование и подготовка детей к

кардиохирургическому вмешательству

В предоперационном периоде обследование проводилось в соответствии с внутренним протоколом, утвержденным в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и предполагало тщательное изучение анамнеза заболевания и жизни, данных физикального исследования. Комплексное обследование включало в себя стандартный перечень клинических, лабораторных и функциональных исследований: рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, трансторакальную ЭхоКГ, при показаниях – катетеризацию камер сердца.

2.3.5.2 Методика анестезии, использованная при выполнении

кардиохирургических вмешательств у детей

Стандартная подготовка пациента к плановой операции включала в себя отказ от приема пищи минимум за 3 ч перед началом оперативного вмешательства. Всем детям во время кардиохирургической операции проводили общую комбинированную анестезию по единому протоколу, принятому в клинике ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Индукция анестезии осуществлялась ингаляцией севофлурана (доза соответствовала 1 минимальной альвеолярной концентрации (МАК)), фентанилом, вводимым внутривенно в дозе 5 мкг/кг. Поддержание анестезии обеспечивали ингаляцией севофлурана (0,75 - 1 МАК) и внутривенной инфузией фентанила со скоростью 10 мкг/кг/час (не менее 50 мкг/кг до момента подключения ИК и не менее 100 мкг/кг за всю операцию).

Стандартный интраоперационный мониторинг включал следующие позиции. Проводили инвазивное измерение АД, постановку центрального венозного катетера с контролем ЦВД, определяли EtCO₂, SpO₂, проводили ЭКГ, термометрию в прямой кишке и носоглотке, учитывали диурез.

Интраоперационная ИВЛ проводилась со следующими параметрами: FiO_2 – необходимая для поддержания оптимальной для данного ВПС SaO_2 , контроль по объему, ДО – 6 - 8 мл/кг, ЧД – достаточная для поддержания нормокапнии.

2.3.5.3 Методики экстракорпорального кровообращения и защиты миокарда

Во время оперативного вмешательства экстракорпоральное кровообращение проводили аппаратом “Maquet jostra HL30” (Германия) с использованием одноразовых мембранных оксигенаторов «Medtronic Affinity Pixie». Подключение осуществляли по стандартной схеме путем канюлирования восходящей аорты, верхней поллой вены и нижней поллой вены. Во время перфузии поддерживали следующие параметры: среднее перфузионное давление – 30 - 50 мм рт. ст., объемная скорость перфузии - 3 л/мин/м². При этом pO_2 в артериальной крови удерживали выше 250 мм рт. ст., а pCO_2 с коррекцией по температуре 30 - 35 мм рт. ст. Температурный режим: умеренная гипотермия. Контроль системной гепаринизации (расчетная доза гепарина 300 Ед/кг) выполняли путем измерения АВС, которое поддерживали выше 400 сек. После удаления шунтирующих канюль остаточное действие гепарина нейтрализовали раствором протамина сульфата из расчета 1 мг на 100 ЕД гепарина, под контролем АВС.

Противоишемическая защита миокарда осуществлялась кардиopleгией препаратом «Кустодиол» однократно.

2.3.5.4 Мониторинг и интенсивная терапия у детей в послеоперационном периоде

После выполненного кардиохирургического вмешательства детей доставляли в ОРИТ, где продолжался мониторинг и необходимое фармакологическое сопровождение. ИВЛ в послеоперационном периоде проводили аппаратами Babylog VN 500 (Dräger, Германия) в режиме нормовентиляции: EtCO_2 поддерживали в диапазоне 30 - 35 мм рт. ст., ДО 6 - 8 мл/кг, SpO_2 в диапазоне, оптимальном для данного ВПС, использовали ПДКВ от 5 до 7 см вод. ст. Первоначально применяли режим SIMV с последующим

переходом на такие режимы вспомогательной ИВЛ как BiPAP, а также BiPAP в комбинации с PS. После восстановления сознания и мышечного тонуса перед экстубацией использовали режим CPAP. После экстубации проводили инсуффляцию увлажненной кислородно-воздушной смесью через носовые канюли с потоком 3 - 7 л/мин.

У всех пациентов, включенных в исследование, в послеоперационном периоде имелась прекапиллярная ЛГ (расчетное ДЛ_{Асис} ≥ 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ, отсутствие признаков левопредсердной гипертензии), что служило показанием к назначению ингаляции NO. Подача NO в дыхательный контур аппарата ИВЛ проводилась с целевой концентрацией во вдыхаемой смеси 20 ppm. Линия подачи смеси, содержащей NO, подключалась к магистрали вдоха на расстоянии не менее 30 см от эндотрахеальной трубки. У пациентов основной группы NO был синтезирован из атмосферного воздуха аппаратом АИТ-NO-01, в группе ретроспективного контроля газ поступал к детям из баллонов с использованием установки NOXBOX Mobile. Более подробно методика ингаляции NO с использованием указанных устройств представлена в Разделе 2.2.5.5. В случаях, когда пациенты продолжали нуждаться в ингаляционной терапии NO после экстубации и перевода на самостоятельное дыхание, NO подавался в лицевую маску вместе с кислородно-воздушной смесью (поток кислорода – 3 л/мин). В таких ситуациях использовали установки NOXBOX Mobile.

С целью профилактики инфекционных осложнений со стороны хирургической раны всем пациентам назначали цефалоспорины II поколения. Первое введение этих препаратов проводили через 2 ч от момента поступления в ОРИТ, далее – каждые 8 ч, антибиотикопрофилактика проводилась в течение 24 часов.

После перевода на самостоятельное дыхание и прекращения инотропной поддержки, при условии клинической стабильности на протяжении 4-х часов наблюдения, осуществляли транспортировку пациента в хирургическое отделение.

2.4 Характеристика параметров, изучаемых в ходе исследования

С целью изучения эффективности клинического применения и безопасности ингаляционной терапии NO, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, у пациентов основной и контрольной групп оценивали комплекс гемодинамических параметров большого и малого кругов кровообращения, данные лабораторных исследований, а также показатели клинического течения послеоперационного периода. С целью изучения безопасности методики учитывали случаи развития побочных эффектов терапии NO — повышения концентрации NO₂ в магистрали вдоха и увеличения содержания MetHb в артериальной крови.

2.4.1 Методика оценки показателей гемодинамики большого и малого кругов кровообращения

У взрослых пациентов изучали данные, полученные при прямом измерении АД, ЦВД и ДЛА, а также показателей центральной гемодинамики, определенные методом препульмональной термодилуции с помощью катетера Сван-Ганца на мониторном комплексе S/5 (GE Healthcare, США). Измерения выполняли до назначения ингаляции NO, через 1 час ингаляции, затем каждые 6 часов на протяжении первых суток. У детей оценку показателей гемодинамики проводили на основе данных, полученных при выполнении трансторакальной ЭхоКГ. Исследование проводили исходно, до начала ингаляционной терапии NO, затем через 1, 12 и 24 часа ингаляционной терапии NO.

Изучали следующие параметры.

1. Показатели центральной гемодинамики. Использование катетера Сван-Ганца и метода препульмональной термодилуции позволяло определять характеристики большого и малого кругов кровообращения: минутный объем кровообращения (МОК), индекс ударного объема (ИУО), ДЗЛА, ЛСС, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

2. Показатели адекватности перфузии тканей и доставки кислорода: содержание лактата в артериальной крови, насыщение кислородом гемоглобина

крови из правого предсердия (SvO_2), параметры газового состава крови и КОС. Газовый состав артериальной крови и крови из правого предсердия, а также характеристики КОС оценивали с помощью аппарата «ABL 800 Radiometer» (Radiometer, Швеция).

3. Оценивали показатели доставки и потребления кислорода. При этом использовали следующие формулы:

- Индекс доставки кислорода (DO_2I) = $СИ \times 1,34 \times Hb \times SaO_2 / 100$, мл/мин/ m^2 , где 1,34 – константа Гюффнера;
- Индекс потребления кислорода $VO_2I = СИ \times 1,34 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) / 100$, мл/мин/ m^2 ;
- Экстракция кислорода $O_2ER = VO_2I / DO_2I \times 100$, %.

2.4.2 Методика оценки показателей клинического течения

С целью изучения эффективности ингаляционной терапии NO, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, оценивали перечисленные ниже показатели клинического течения послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств.

- Продолжительность респираторной поддержки;
- продолжительность ингаляционной терапии NO;
- продолжительность лечения в ОРИТ;
- число и тяжесть осложнений послеоперационного периода;
- летальность.

2.4.3 Оценка безопасности ингаляционной терапии оксидом азота в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств

Изучали динамику содержания во вдыхаемой смеси побочного продукта терапии – NO_2 . Фиксировали концентрацию NO_2 через каждые 6 часов терапии, а также число случаев превышения концентрации NO_2 уровня 2 ppm. Содержание NO и NO_2 в газовой смеси оценивали с помощью газоанализаторов блоков

мониторинга аппаратов АИТ-NO-01 (для группы клинического исследования) и устройств NOXBOX Mobile (для группы ретроспективного контроля).

Контролировали содержание MetHb в артериальной крови, анализ выполняли каждые 6 часов терапии NO. Концентрацию MetHb оценивали с помощью аппарата «ABL 800 Radiometer» (Radiometer, Швеция).

2.5 Методы статистической обработки материалов исследования

Формирование базы данных производилось с помощью персонального компьютера с использованием программы «MicrosoftExcel 2000», а дальнейший статистический анализ - с помощью программного комплекса «Statistica 7.0» для Windows (StatsoftInc., США). Использовались методы вариационной статистики. Определяли числовые характеристики положения, рассеяния и вида распределения переменных. После построения статистических рядов распределения переменных оценивали их соответствие теоретическим законам распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, межгрупповые сравнения количественных показателей проводили с помощью метода Манна-Уитни для несвязанных выборок и с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок. При нормальном характере распределения для сравнения количественных показателей использовали критерий Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера. При многогрупповом сравнении (например, в связанных выборках, описывающих изменение показателей на этапах исследования) использовали поправку Бонферрони. Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартного квадратичного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении и в виде медианы (Q1; Q3) при распределении, отличном от нормального. За критический уровень значимости различий принимали $p = 0,05$.

ГЛАВА 3

Результаты исследования и их обсуждение

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

3.1.1 Анализ данных об исходном состоянии пациентов групп клинического исследования и контроля

Данные об исходных антропометрических характеристиках и показателях состояния МКК взрослых пациентов, включенных в группы исследования и ретроспективного контроля, представлены в Таблице 3.1.

Как следует из представленных материалов, не было обнаружено значимых различий в антропометрических характеристиках пациентов и исходных проявлениях прекапиллярной ЛГ. Это позволяло продолжить сравнительный анализ между группой метода синтеза NO из атмосферного воздуха и группой подачи этого газа из баллонов.

Таблица 3.1 - 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		$63,4 \pm 10,9$	$62,9 \pm 9,7$
Пол	Мужской, n (%)	25 (45,5)	27 (49,1)
	Женский, n (%)	30 (54,5)	28 (50,9)
Вес, кг		$78,5 \pm 14,9$	$78,2 \pm 14,7$
Рост, см		$167,1 \pm 10,4$	$165,2 \pm 11,2$

Продолжение таблицы 3.1

Показатель		Группа исследования, n = 55	Группа контроля, n = 55
Исходное ДЛАср., мм рт. ст.		26,9 ± 3,3	27,7 ± 4,2
Исходное ЛСС, дин·сек·см ⁻⁵		251,1 ± 80,2	255,8 ± 89,3
Сопутствующие заболевания, n (%)	ИБС	36 (65,5)	43 (78,2)
	ГБ	43 (78,2)	48 (87)
	ХСН II ФК по NYHA	49 (89,1)	51 (92,7)
АКШ и протезирование/ 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)

ДЛАср. — среднее давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; АКШ — аортокоронарное шунтирование; АК — аортальный клапан; МК — митральный клапан.

3.1.2 Влияние ингаляции оксида азота, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха на показатели гемодинамики у взрослых пациентов

3.1.2.1 Влияние ингаляции оксида азота на показатели гемодинамики малого круга кровообращения у взрослых пациентов исследуемых групп

Учитывая ключевые фармакодинамические свойства NO, особый интерес для нас представляло изменение состояния сосудистого русла МКК в ответ на назначение ингаляции этого газа, как в группе метода синтеза из атмосферного воздуха, так и в группе доставки из баллонов. Поскольку с учетом фармакокинетических свойств NO, изменения в состоянии сосудистого тонуса можно было ожидать уже через несколько минут ингаляционной терапии, углубленный анализ гемодинамики малого круга мы провели через час после начала ингаляции. Данные выполненного исследования представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Изменения показателей гемодинамики малого круга кровообращения на фоне ингаляции оксида азота у взрослых пациентов, медиана (Q1; Q3), n = 110

Показатель	Группа	Исходно	Через 1ч 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)
ТПГ, мм рт. ст.	исследование	13 (11; 16)	7 (6; 12)***
	контроль	14 (12; 16)	8 (6; 13)***

Продолжение таблицы 3.2

Показатель	Группа	Исходно	Через 1ч ингаляции NO
ЛСС, дин·сек·см ⁻⁵	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)

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ДЛАдиаст – диастолическое давление в легочной артерии; ДЛАсис – систолическое давление в легочной артерии; ДЛАср. — среднее давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ТПГ – транспульмональный градиент; ЦВД – центральное венозное давление; *** - $p < 0,001$

Как следует из представленных в Таблице 3.2 данных, ингаляция NO оказывала вазодилатирующее воздействие на сосуды МКК как у пациентов группы исследования, так и в контрольной группе. Через один час после начала ингаляции NO было обнаружено значимое снижение транспульмонального градиента (ТПГ), ЛСС, уровня ДЛАср и ДЛАсис.

Выполненное исследование не выявило значимых различий в выраженности снижения сопротивления МКК при использовании двух методов подачи NO (Рисунок 3.1).

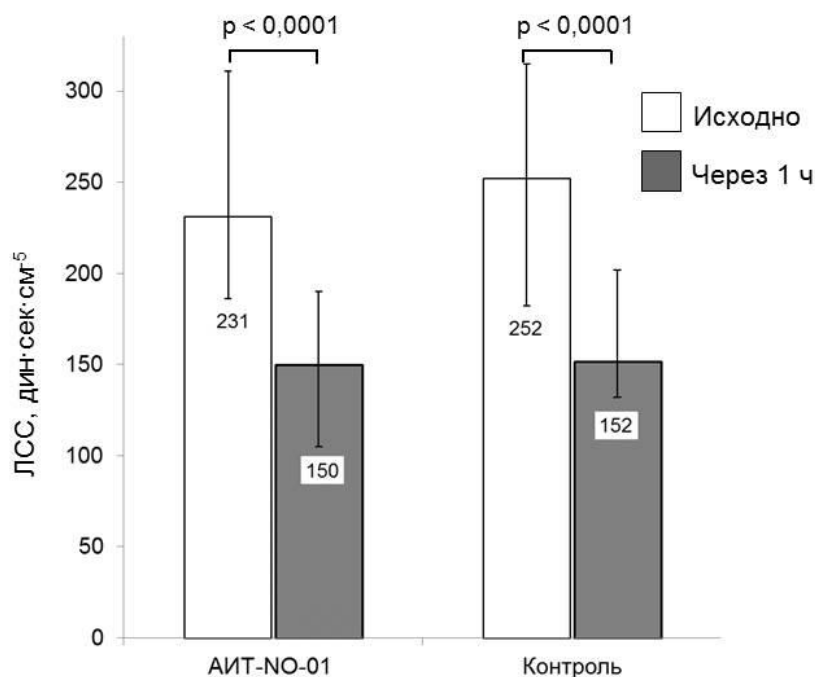


Рисунок 3.1 - Снижение легочного сосудистого сопротивления при ингаляции NO с применением метода синтеза из атмосферного воздуха (аппарат АИТ-NO-01) и метода подачи NO из баллонов

Данные, представленные на Рисунке 3.1, указывают на то, что через один час ингаляции NO сопротивление малого круга значительно снизилось, как при применении аппарата АИТ-NO-01 (группа исследования), так и при подаче NO из баллонов. 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 статистически не значимое ($p = 0,192$). ЛСС снизилось более чем на 10% у 85,5% пациентов группы исследования и у 80% пациентов группы контроля, различие по этому показателю статистически не значимо ($p = 0,3$). Максимальное значение снижения ЛСС при ингаляции NO с использованием метода синтеза из атмосферного воздуха составило 80%, а при использовании подачи газа из баллонов – 70,4%. Распределение наблюдений в соответствии со степенью снижения ЛСС через час ингаляции NO, выраженной в процентах ($\Delta\text{ЛСС}_{0-1}$), представлено в Таблице 3.3. Мы обратили внимание на схожее распределение наблюдений по степени снижения ЛСС в обеих группах. Более половины пациентов при ингаляции NO продемонстрировали снижение ЛСС в

диапазоне от 20% до 60% как при использовании устройства АИТ-NO-01, так и при подаче NO из баллонов.

Таблица 3.3 – Распределение наблюдений в соответствии со степенью снижения легочного сосудистого сопротивления через один час ингаляции NO в исследуемых группах, n = 110

Показатель	Число наблюдений, n(%)	
	Группа исследования, n = 55	Группа контроля, n = 55
$\Delta \text{ЛСС}_{0-1} < 10\%$	8(14,5%)	11(20%)
$10\% \leq \Delta \text{ЛСС}_{0-1} < 20\%$	7(12,7%)	6(10,9%)
$20\% \leq \Delta \text{ЛСС}_{0-1} < 30\%$	7(12,7%)	10(18,2%)
$30\% \leq \Delta \text{ЛСС}_{0-1} < 40\%$	6(10,9%)	13(23,6%)
$40\% \leq \Delta \text{ЛСС}_{0-1} < 50\%$	13(23,6%)	3(5,5%)
$50\% \leq \Delta \text{ЛСС}_{0-1} < 60\%$	4(7,3%)	7(12,7%)
$60\% \leq \Delta \text{ЛСС}_{0-1} < 70\%$	6(10,9%)	4(7,3%)
$70\% \leq \Delta \text{ЛСС}_{0-1} < 80\%$	3(5,5%)	1(1,8%)
$80\% \leq \Delta \text{ЛСС}_{0-1} < 90\%$	1(1,8%)	0

Закономерным результатом снижения тонуса сосудов малого круга через час ингаляции NO стало падение ДЛА. Мы обнаружили статистически значимое снижение ДЛАСр как при применении метода синтеза NO из атмосферного воздуха, так и при подаче этого газа из баллонов (Рисунок 3.2). Межгрупповых различий в степени снижения давления в легочной артерии найдено не было. Так, в группе исследования через час ингаляции NO медиана ДЛАСр снизилась на 20 (9,7; 37,1)%, а в контрольной группе - на 18 (8,9; 36,5)%, различие между группами статистически 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 ($p = 0,41$).

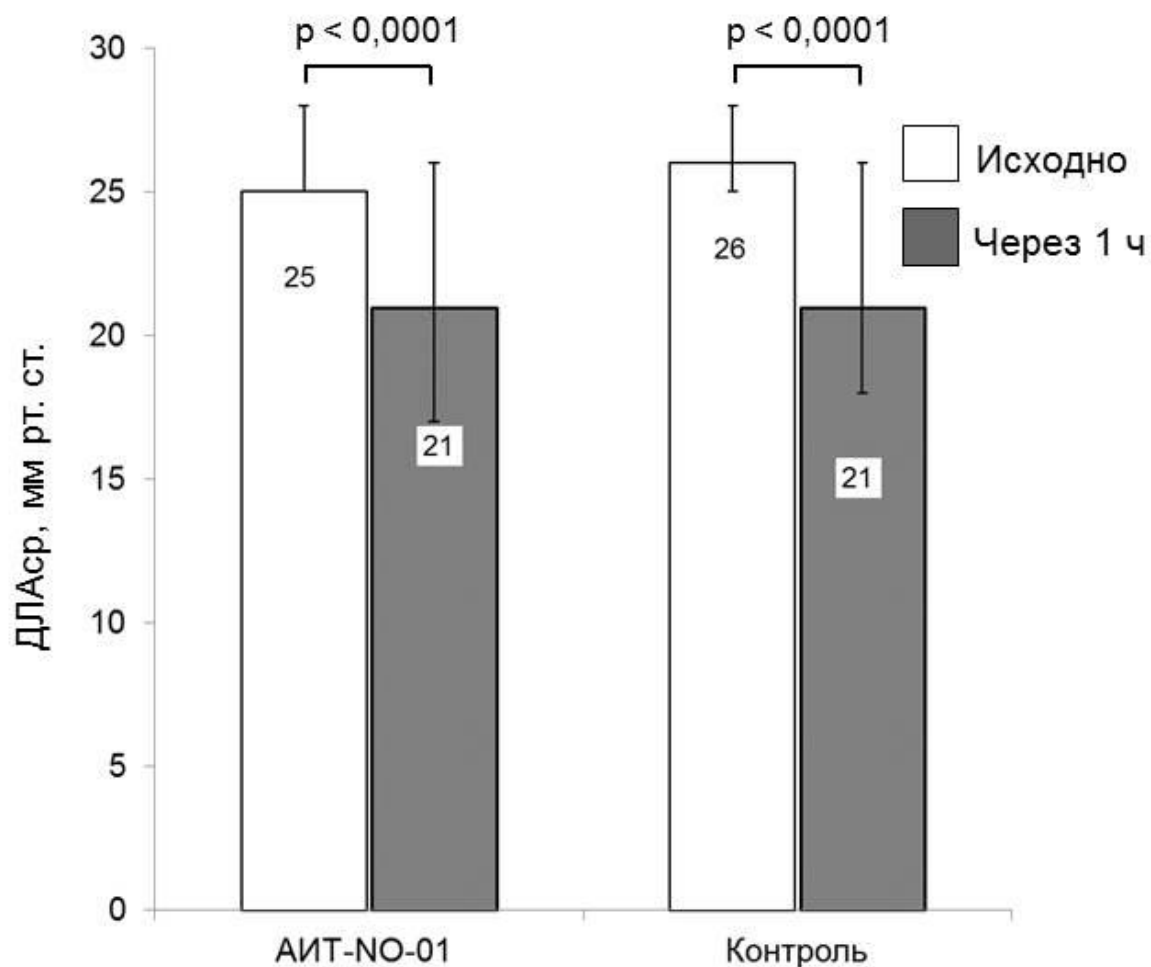


Рисунок 3.2 - Снижение среднего давления в легочной артерии при ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 и при использовании устройства для подачи NO из баллонов

Достигнутое в первый час значимое снижение сосудистого тонуса МКК поддерживалось на протяжении всего периода ингаляции NO. Как следует из данных, представленных на Рисунке 3.3, на фоне ингаляции NO на протяжении 24 часов сохранялось выраженное, статистически значимое снижение ЛСС по отношению к исходным значениям. Эти изменения были характерны как для группы исследования, так и для группы контроля. Ни на одном из этапов не было обнаружено значимых различий в показателе ЛСС между исследуемыми группами.

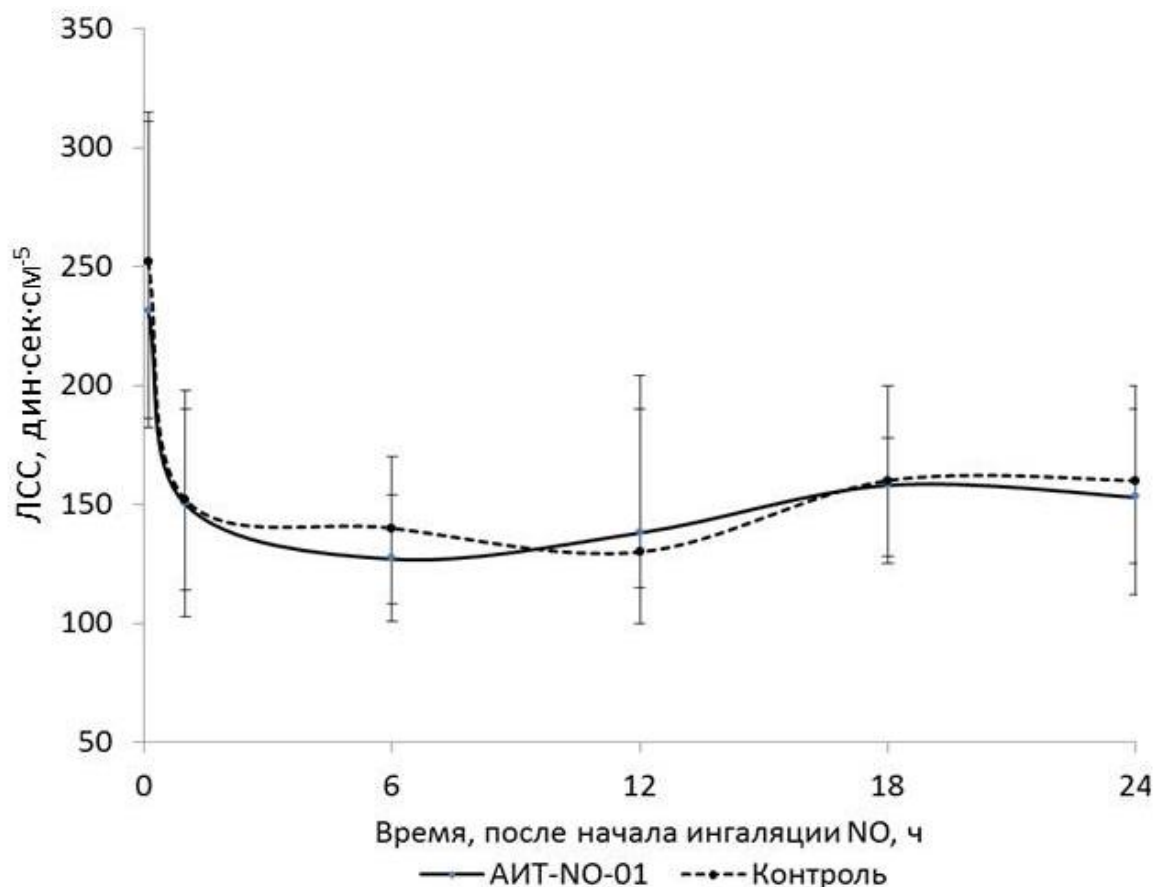


Рисунок 3.3 – Динамика легочного сосудистого сопротивления на фоне ингаляции NO с применением метода синтеза из атмосферного воздуха и метода подачи NO из баллонов. Данные представлены как медиана (Q1; Q3)

При анализе комплекса показателей гемодинамики МКК мы подтвердили поддержание эффектов NO на протяжении всего периода ингаляции (Таблица 3.4). Следует отметить, что ни по одному из параметров не было обнаружено межгрупповых различий.

Таблица 3.4 - Изменения показателей гемодинамики малого круга кровообращения на протяжении 24 часов ингаляции оксида азота у взрослых пациентов, медиана (Q1; Q3), n = 110

Показатель	Группа	Исходно	6 ч	12 ч	18 ч	24 ч
ДЛАСр, мм рт. ст.	исслед.	25 (25; 28)	20 (18; 23)**	18 (12; 22)*	22 (21; 23)	20 (17; 25)*
	контроль	26 (25; 28)	19 (16; 25)**	18 (13; 24)*	21 (19; 23)*	21 (17; 24)*
ДЗЛА мм рт. ст.	исслед.	14 (12; 15)	13 (11; 15)	14 (12; 16)	13 (11; 15)	14 (12; 16)
	контроль	13 (11; 15)	14 (11; 16)	13 (12; 15)	14 (11; 16)	13 (11; 15)
ТПГ, мм рт. ст.	исслед.	13 (11; 16)	6 (5; 10)**	5 (5; 9)**	8 (6; 12)*	5 (4; 9)
	контроль	14 (12; 16)	7 (5; 12)**	6 (5; 9)**	7 (5; 11)*	7 (5; 11)
ЛСС, дин·сек·см ⁻⁵	исслед.	231 (185; 311)	127 (101; 154)***	138 (115; 190)**	158 (128; 178)*	155 (119; 186)
	контроль	252 (182; 315)	135 (117; 162)***	148 (122; 178)*	152 (123; 182)*	146 (118; 186)
ЦВД, мм рт. ст.	исслед.	8 (7; 11)	7 (5; 11)	6 (5; 12)	9 (6; 13)	9 (6; 14)
	контроль	9 (8; 11)	8 (7; 12)	7 (5; 11)	8 (6; 12)	8 (5; 12)

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ДЛАСр. — среднее давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ТПГ – транспульмональный градиент; ЦВД – центральное венозное давление; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$, при сравнении с исходными значениями

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. Снижение сопротивления и давления в МКК имело стойкий характер и поддерживалось на протяжении всего периода ингаляции, вне зависимости от метода подачи NO пациенту.

3.1.2.2 Влияние ингаляции оксида азота на показатели гемодинамики большого круга кровообращения у взрослых пациентов исследуемых групп

Проведенный анализ показал, что через 1 час после начала применения ингаляция NO не оказывала влияния на гемодинамику БКК (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Изменения показателей гемодинамики большого круга кровообращения на фоне ингаляции оксида азота у взрослых пациентов, медиана (Q1; Q3), n = 110

Показатель	Группа	Исходно	Через 1ч ингаляции NO
ИУО, мл/м ²	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 ⁻⁵	исследование	1318 (1048; 1700)	1209 (934; 1637)
	контроль	1382 (1093; 1802)	1311 (1022; 1797)

АДср – среднее артериальное давление; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ИУО – индекс ударного объема; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

Не было обнаружено каких-либо значимых изменений в уровне общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), среднего артериального давления (АДср) и индекса ударного объема (ИУО).

Наше пристальное внимание к показателям гемодинамики БКК было связано с известными неблагоприятными влияниями NO на функциональное состояние поврежденного ЛЖ. Расширяя сосуды малого круга, NO увеличивает транспульмональный кровоток и может привести к объемной перегрузке поврежденного ЛЖ, вплоть до развития кардиогенного отека легких [Loh E. et al., 1994; Баутин А.Е. и соавт., 2018]. Риск развития подобного патофизиологического механизма повышается в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств ввиду возможного интраоперационного повреждения миокарда ЛЖ. Однако в нашем исследовании назначение ингаляции NO показало свою безопасность, поскольку не было обнаружено признаков объемной перегрузки ЛЖ (не отмечено увеличения ДЗЛА в ответ на назначение NO) и угнетения его сократительной способности (не было признаков снижения ИУО). Следует отметить, что подобная безопасность в отношении развития перегрузки ЛЖ была показана как для метода синтеза NO из атмосферного воздуха, так и для подачи NO из баллонов (Таблица 3.5).

Результаты анализа влияния ингаляции NO на гемодинамику БКК на протяжении суточного периода терапии представлены в Таблице 3.6. Сохранялась гемодинамическая стабильность без признаков снижения производительности ЛЖ и его объемной перегрузки. Не было отмечено каких-либо значимых изменений параметров гемодинамики на этапах наблюдения в сравнении с исходными значениями. Важно отметить, что такая стабильная гемодинамическая картина была характерна как для метода синтеза NO из атмосферного воздуха, так и для группы контроля. Значимых межгрупповых различий не было отмечено ни на одном из этапов исследования, как это продемонстрировано на Рисунке 3.4 для ключевого показателя гемодинамики большого круга – индекса ударного объема.

Таблица 3.6 – Изменения показателей гемодинамики большого круга кровообращения на протяжении 24 часов ингаляции оксида азота у взрослых пациентов, медиана (Q1; Q3), n = 110

Показатель	Группа	Исходно	6 ч	12 ч	18 ч	24 ч
ИУО, мл/м ²	исслед.	28,1 (23,7; 35,3)	31,3 (27,2; 38,4)	29,6 (23,3; 33,6)	29,2 (28,7; 34,1)	30,8 (23,7; 39,9)
	контроль	28,9 (24,8; 36,4)	30,5 (25,4; 33,5)	29,2 (25,5; 36,5)	29,5 (23,6; 33,3)	31,2 (27,4; 38,1)
АДср, мм рт. ст.	исслед.	84 (74; 92)	82 (75; 90)	81,5 (76; 93,5)	78 (76; 80)	82 (76; 94)
	контроль	80 (72; 90)	81 (75; 93)	82 (76; 94)	80 (71; 91)	81 (75; 92)
ДЗЛА мм рт. ст.	исслед.	14 (12; 15)	13 (11; 15)	14 (12; 16)	13 (11; 15)	14 (12; 16)
	контроль	13 (11; 15)	14 (11; 16)	13 (12; 15)	14 (11; 16)	13 (11; 15)
ОПСС, дин·сек·см ⁻⁵	исслед.	1318 (1048; 1700)	1207 (989; 1548)	1308 (1142; 1752)	1255 (1156; 1676)	1290 (1138; 1527)
	контроль	1382 (1093; 1802)	1307 (1032; 1740)	1297 (1238; 1542)	1312 (1196; 1611)	1277 (1205; 1643)
ВИИ, усл. ед.	исслед.	7 (0; 20)	5 (2; 14)	5 (0; 16)	1,5 (0; 8)*	0 (0; 3)**
	контроль	5 (0; 20)	6 (3; 16)	5 (0; 18)	2 (0; 10)*	0 (0; 5)**

АДср – среднее артериальное давление; ВИИ – вазоактивно-инотропный индекс; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ИУО – индекс ударного объема; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями

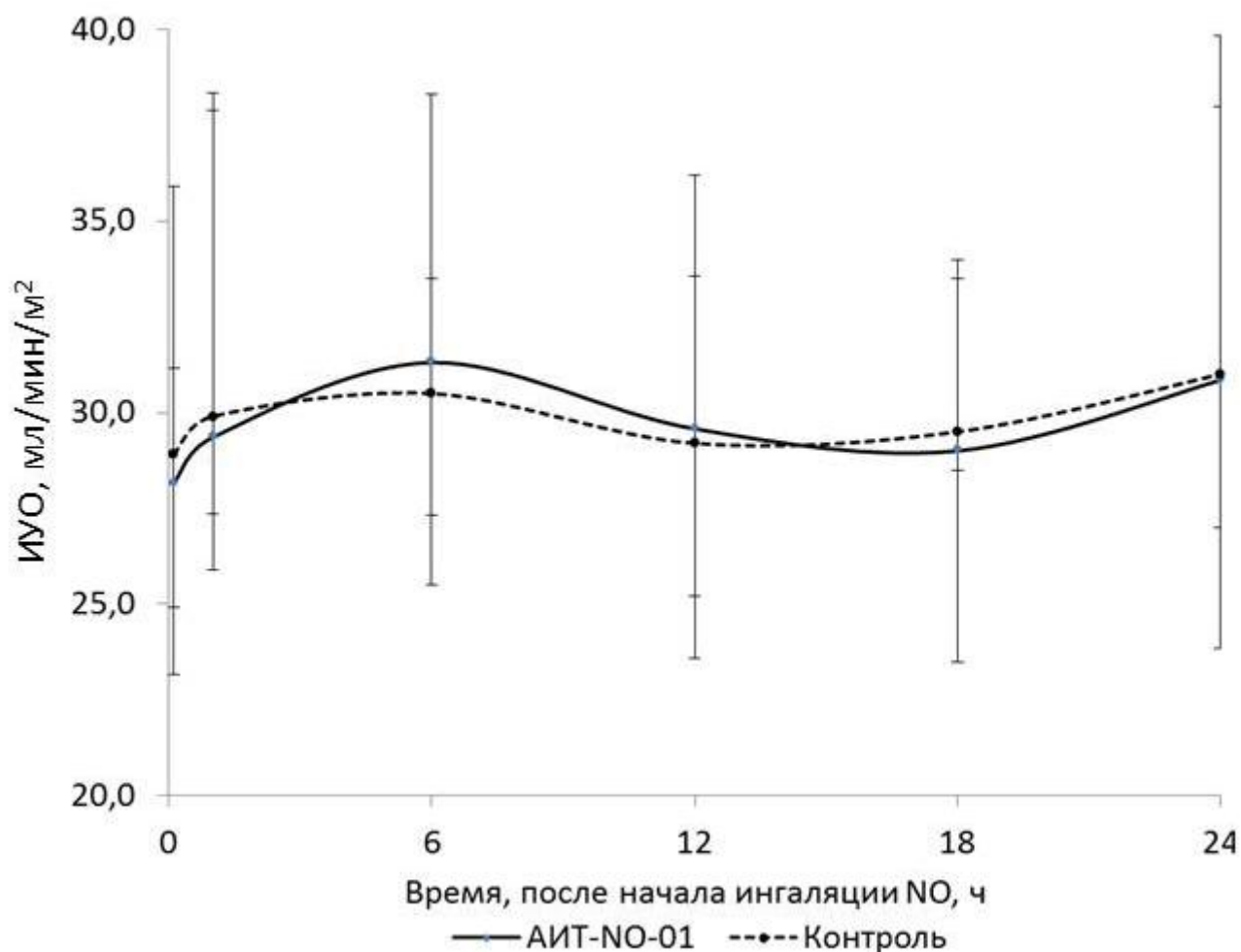


Рисунок 3.4 – Динамика индекса ударного объема на фоне ингаляции NO с применением метода синтеза из атмосферного воздуха и метода подачи NO из баллонов. Значимых различий между группами не обнаружено. Данные представлены как медиана (Q1; Q3)

Дополнительным подтверждением отсутствия неблагоприятных влияний ингаляции NO на БКК служит анализ дозировок вазоактивных и инотропных препаратов, использованных в раннем послеоперационном периоде. Как следует из данных, представленных в Таблице 3.6, на протяжении 24 часов наблюдения было обнаружено значимое снижение медианы вазоактивно-инотропного индекса (ВИИ) – показателя, отражающего суммарную дозу вазоактивных и инотропных препаратов. Кроме того, в соответствии с данными, указанными на диаграмме (Рисунок 3.5), в этот период значимо уменьшалась доля пациентов, требовавших инфузии вазоактивных и инотропных препаратов. Найденные закономерности

были характерны как для группы метода синтеза NO из атмосферного воздуха, так и для группы контроля.

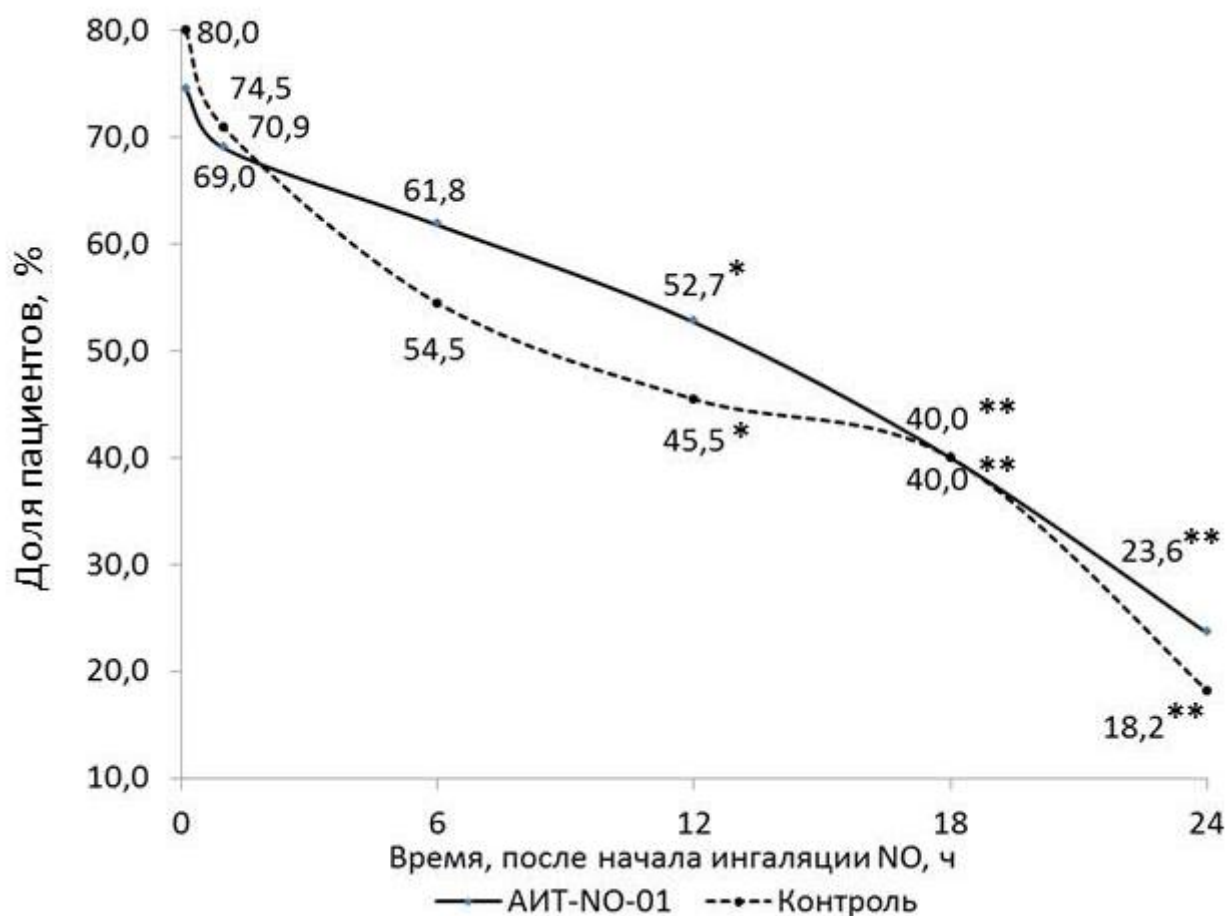


Рисунок 3.5 – Потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке (доля пациентов, получавших такую терапию) при ингаляции оксида азота, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха и методом подачи из баллонов. * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$ при сравнении с исходными значениями.

Различия между группами не обнаружены

В соответствии с общепринятыми в анестезиологии и реаниматологии физиологическими принципами, интегральными показателями адекватного функционирования сердечно-сосудистой системы и системы дыхания являются параметры кислородного баланса, такие как индекс доставки кислорода ($DO_2 I$) и коэффициент экстракции кислорода (O_2ER). Мы посчитали важным провести анализ этих показателей для оценки влияния ингаляции NO на гемодинамику и

подтверждения безопасности изучаемого метода синтеза NO из атмосферного воздуха. Полученные данные представлены в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Динамика показателей газообмена и доставки кислорода через 1 час после начала ингаляции оксида азота у взрослых пациентов исследуемых групп, медиана (Q1; Q3), n = 110

Показатель	Группа	Исходно	Через 1ч ингаляции NO
PaO ₂ , мм рт. ст.	исследование	141 (105; 175)	145 (124; 168)
	контроль	129 (101; 162)	135 (102; 149)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	исследование	34 (29,1; 38,4)	35,7 (29,9; 39,8)
	контроль	35,1 (31,2; 39,5)	36,2 (32,6; 40,2)
МОК, л/мин	исследование	4,1 (3,5; 5,5)	4,6 (4; 5,5)
	контроль	4,2 (3,8; 5,6)	4,7 (3,9; 5,6)
DO ₂ I, мл/мин/м ²	исследование	358 (318; 424)	379 (329; 443)
	контроль	372 (334; 463)	392 (349; 485)
VO ₂ I, мл/мин/м ²	исследование	107 (95;113)	115 (98;121)
	контроль	110 (96;114)	119 (98;122)
O ₂ ER, %	исследование	29 (24,8; 31,6)	30,3 (25,2; 33,7)
	контроль	28,6 (23,9; 30,5)	29,8 (24,6; 32,1)
SvO ₂ , %	исследование	72,2 (65,3; 80,6)	73,5 (67,1; 80)*
	контроль	73,1 (66,4; 80,3)	73,6 (67,5; 80,2)
Лактат, ммоль/л	исследование	2 (1,5; 2,7)	2 (1,6; 3,1)
	контроль	2,2 (1,6; 2,9)	2 (1,4; 3)

МОК – минутный объем кровообращения; DO₂I - индекс доставки кислорода; VO₂I - индекс потребления кислорода; O₂ER - коэффициент экстракции кислорода; SvO₂ – насыщение кислородом гемоглобина крови правого предсердия

Согласно данным, представленным в Таблице 3.7, до начала ингаляции NO показатель DO_2I был относительно невысоким, однако превосходил нижнюю границу нормальных значений. Вероятной причиной этого следует считать характерное для раннего послеоперационного периода снижение производительности сердца. В этой точке исследования не было обнаружено снижения оксигенации и содержания кислорода в артериальной крови. На фоне ингаляции NO сохранялась достаточная оксигенация и сердечный выброс, что выразилось в отсутствии значимых изменений в доставке кислорода. Подтверждением сохранения адекватного кислородного баланса на фоне ингаляции NO является отсутствие динамики показателя экстракции кислорода и его нормальные значения на этапах исследования. Кроме того, на фоне ингаляции NO не было обнаружено значимого снижения SvO_2 и увеличения содержания лактата. Указанное влияние ингаляции NO на оксигенацию и параметры баланса кислорода были характерны как для пациентов группы исследования (синтез NO из атмосферного воздуха), так и для пациентов контрольной группы (подача NO из баллонов). Значимых различий в показателях доставки и потребления кислорода между исследуемыми группами отмечено не было.

Выполненное нами исследование продемонстрировало, что при использовании метода синтеза NO из атмосферного воздуха ингаляция NO вызывает значимое стойкое снижение сопротивления и давления в МКК. При сравнении влияния на МКК ингаляции NO, обеспеченной двумя методами – синтезом из атмосферного воздуха и подачей из баллонов не было обнаружено значимых различий ни на одном из этапов исследования как для сопротивления малого круга (Рисунок 3.3), так и для величины ДЛАСр (Рисунок 3.6). Таким образом, можно утверждать, что ингаляция NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха снижает сопротивление и давление в МКК не менее эффективно, чем при традиционной подаче NO из баллонов.

Исследование влияния ингаляции NO, синтезированного из атмосферного воздуха, на БКК не выявило каких-либо значимых изменений в показателях гемодинамики. Обнаруженный факт особенно важен для раннего

послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств с возможным риском интраоперационного повреждения миокарда. Мы не нашли признаков перегрузки ЛЖ объемом, снижения его производительности и обнаружили значимое уменьшение дозировок инотропных и вазопрессорных препаратов на фоне ингаляции NO, как синтезированного из атмосферного воздуха, так и полученного из баллонов. Обнаруженные факты позволяют сделать заключение о равной безопасности для ЛЖ обоих методов обеспечения ингаляции NO.

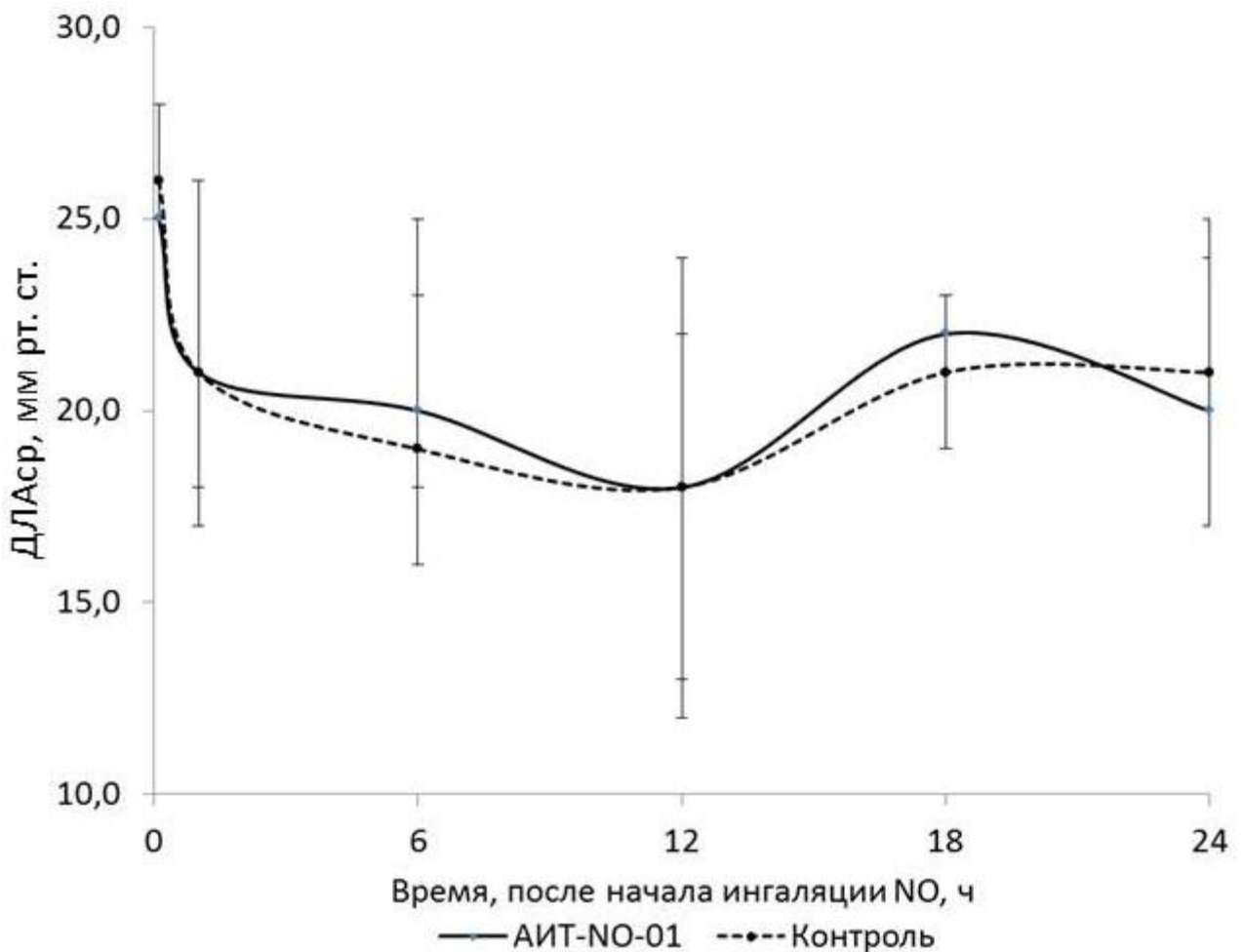


Рисунок 3.6 – Динамика среднего давления в легочной артерии на фоне ингаляции NO с применением метода синтеза из атмосферного воздуха и метода подачи NO из баллонов. Значимых различий между группами не обнаружено.

Данные представлены как медиана (Q1; Q3)

Ингаляция NO, синтезированного из атмосферного воздуха, позволяла поддерживать адекватную оксигенацию и показатели доставки и потребления кислорода. Ни на одном из этапов исследования не было обнаружено значимых различий между методом синтеза из атмосферного воздуха и методом доставки из баллонов в параметрах кислородного баланса.

3.1.3 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 (Рисунок 3.7).

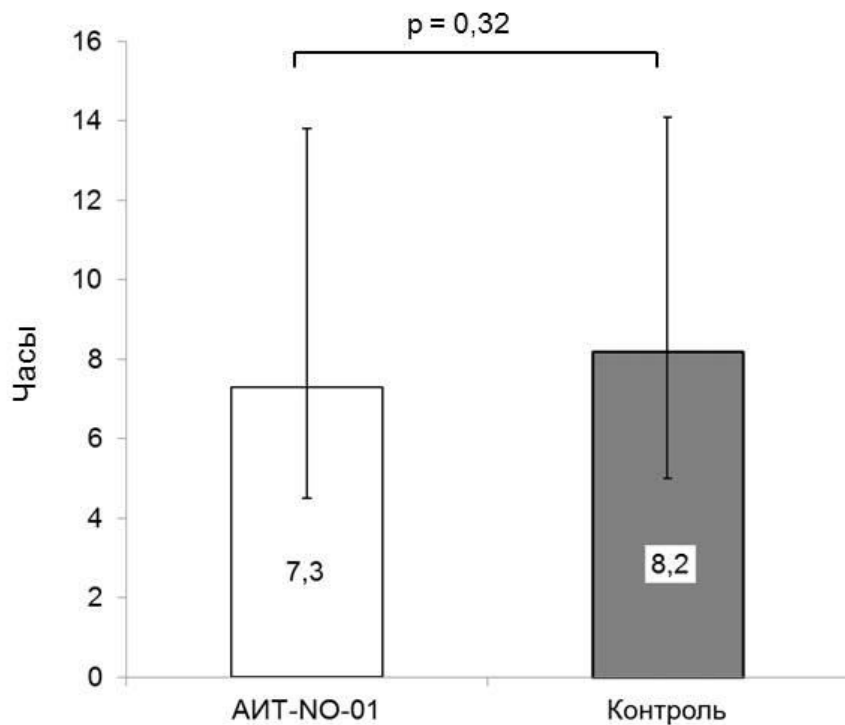


Рисунок 3.7 – Продолжительность ИВЛ/ВВЛ от момента начала использования ингаляционной терапии NO у пациентов исследуемых групп.

Данные представлены как медиана (Q1; Q3)

Минимальная продолжительность ИВЛ/ВВЛ при использовании АИТ-NO-01 была равна 1,25 ч, а максимальная — 89,6 ч. В группе контроля медиана применения ИВЛ/ВВЛ от момента начала использования устройства дозирования из баллонов составила 8,2 (5; 14,1) ч с минимальным значением 1,5 ч и

максимальным — 74,2 ч. Статистически значимого различия между группами по этому показателю не обнаружено, $p = 0,32$ (Рисунок 3.7).

В случаях использования аппарата АИТ-NO-01 медиана продолжительности пребывания в ОРИТ составила 23,2 (21,3; 46) ч, с минимальным значением 12,8 ч и максимальным — 160,7 ч. В группе контроля медиана срока пребывания в ОРИТ составила 24 (22; 45,3) ч с минимальным значением 15 ч и максимальным — 166,25 ч. Статистически значимого различия между группами не обнаружено, $p = 0,4$.

Исследуемые группы не различались по частоте развития осложнений раннего послеоперационного периода (Таблица 3.8). Летальных исходов в группе исследования и в группе контроля не было.

Таблица 3.8 – Клинические показатели течения раннего послеоперационного периода у пациентов исследуемых групп, $n = 110$

Показатель	Группа исследования, $n = 55$	Группа контроля, $n = 55$
Продолжительность ИВЛ/ВВЛ от момента начала ингаляции NO, ч	7,3 (4,5; 13,8)	8,2 (5; 14,1)
Продолжительность лечения в ОРИТ, ч	23,2 (21,3; 46)	24 (22; 45,3)
Летальные исходы, n (%)	0	0
Осложнения послеоперационного периода		
ОНМК по ишемическому типу, n (%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Судороги, n (%)	0	1 (1,8%)
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии, n (%)	4 (7,3%)	5 (9,1%)
ОСН, требовавшая инотропной терапии с ВИИ более 10 усл. ед., n (%)	12 (21,8%)	11 (20%)
Число пациентов с осложнениями, n (%)	14 (25,5%)	15 (27,3%)

ИВЛ/ВВЛ – искусственная/вспомогательная вентиляция легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ОСН – острая сердечная недостаточность

Выполненное исследование не выявило каких-либо значимых различий в клиническом течении раннего послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов. Это позволяет сделать заключение о том, что метод синтеза NO из атмосферного воздуха клинически не менее эффективен, чем метод подачи NO из баллонов.

3.1.4 Побочные эффекты ингаляционной терапии оксидом азота, выявленные у взрослых пациентов в исследуемых группах

Данные о содержании в дыхательной смеси NO₂ - токсического побочного продукта ингаляционной терапии NO, представлены в Таблице 3.9. Мы не обнаружили нарастания содержания NO₂, в ходе ингаляционной терапии NO, как при использовании метода синтеза из атмосферного воздуха, так и при подаче NO из баллонов. Ни на одном из этапов исследования не было найдено значимых межгрупповых различий в содержании NO₂.

Таблица 3.9 – Содержание диоксида азота (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 час ингаляции NO	0,5 (0,2; 0,6)	0,4 (0,2; 0,5)
6 час ингаляции NO	0,5 (0,2; 0,6)	0,5 (0,2; 0,6)
12 час ингаляции NO	0,4 (0,2; 0,6)	0,5 (0,2; 0,7)
18 час ингаляции NO	0,25 (0,2; 0,4)	0,4 (0,2; 0,6)
24 час 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 NO₂ предельно допустимой концентрации 2 ppm. При применении устройства дозирования из баллонов было выявлено три случая (5,5%) превышения NO₂ концентрации 2 ppm в магистрали вдоха аппарата ИВЛ.

Статистически значимых различий между группами в частоте развития этого побочного эффекта не обнаружено ($p = 0,3$).

Основной механизм токсического воздействия NO – соединение с молекулой гемоглобина и образование MetHb, не способного переносить кислород. Ввиду указанного, во время ингаляционной терапии NO должно мониторироваться содержание MetHb, а увеличение концентрации MetHb более 3% требует снижения дозы ингаляционного NO. Большинство экспертов полагают, что содержание MetHb более 5% угрожает развитием тяжелой гипоксии. Данные о концентрации MetHb в крови пациентов на этапах исследования представлены в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Концентрация метгемоглобина 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 час ингаляции NO	2,1 (1,8; 2,5)*	2,4 (2; 2,8)*
6 час ингаляции NO	1,9 (1,4; 2,5)*	2,1 (1,5; 2,6)*
12 час ингаляции NO	2,3 (1,2; 2,7)*	2,3 (1,2; 2,7)*
18 час ингаляции NO	2,25 (1,8; 2,7)*	2,4 (1,7; 2,6)*
24 час 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 терапии, причем подобное увеличение было характерно для всех этапов исследования в обеих группах. При применении аппарата АИТ-NO-01 (группа исследования) минимальная концентрация MetHb была равна 0,7%, максимальная — 3,8%. В группе контроля минимальная отмеченная концентрация MetHb была равна 0,6%, а максимальная — 3,9%. Статистически значимых различий в концентрации MetHb между группой синтеза

NO из атмосферного воздуха и группой подачи NO из баллонов не было обнаружено ни на одном из этапов исследования. В группе синтеза NO из атмосферного воздуха обнаружено 5 (9,1%) случаев превышения концентрацией MetHb уровня 3%, что потребовало временного снижения дозы NO до 10 ppm. При подаче NO из баллонов отмечено 6 (10,9%) таких ситуаций, различие между группами по этому показателю не значимо ($p = 0,5$). Необходимо отметить, что при терапии NO как с использованием аппарата АИТ-NO-01, так и при применении устройства для дозирования из баллонов, не было отмечено случаев повышения концентрации MetHb в артериальной крови более 5% (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Данные о побочных эффектах терапии NO у взрослых пациентов исследуемых групп, $n = 110$

Показатель	Группа исследования, $n = 55$	Группа контроля, $n = 55$
Случаи повышения концентрации NO ₂ более 2 ppm с необходимостью коррекции дозы NO, n (%)	1 (1,8%)	3 (5,5%)
Содержание MetHb через 1 час после начала ингаляции NO, %	2,1 (1,8; 2,5)	2,4 (2; 2,8)
Случаи повышения концентрации MetHb более 3%, с необходимостью коррекции дозы NO, n (%)	5 (9,1%)	6 (10,9%)
Случаи повышения концентрации MetHb более 5%, n (%)	0	0

MetHb - метгемоглобин

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

3.2.1 Анализ данных об исходном состоянии детей в группах исследования и контроля

Данные об исходных антропометрических характеристиках и показателях состояния МКК у перенесших кардиохирургические операции детей, включенных в исследование, представлены в Таблице 3.12. Не было обнаружено значимых различий в антропометрических характеристиках и в проявлениях прекапиллярной ЛГ до начала терапии NO, что делало возможным продолжение сравнения групп исследования и ретроспективного контроля.

Таблица 3.12 - Данные об исходных антропометрических характеристиках и показателях состояния малого круга кровообращения 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)
Пол	мужской, n (%)	15 (33,3)	25 (55,6)
	женский, n (%)	30 (66,7)	20 (44,4)
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 ²		0,31 (0,22; 0,47)	0,29 (0,24; 0,34)
Исходное ДЛАсис., мм рт. ст.		45 (42; 45)	45 (42; 50)
Сопутствующие заболевания, n (%)	Нарушения ритма сердца	5 (11,1)	4 (8,9)
	ХСН II ФК по Ross R.D.	41 (91,1)	42 (93,3)
Коррекция транспозиции магистральных сосудов, n (%)		10 (22,2)	12 (26,7)

Продолжение таблицы 3.12

Показатель	Группа исследования, n = 45	Группа контроля, n = 45
Пластика септальных дефектов, n (%)	24 (53,3)	19 (42,2)
Устранение атриовентрикулярного канала, n (%)	2 (4,4)	3 (6,7)
Коррекция аномалий легочной артерии, n (%)	3 (6,7)	4 (8,9)
Прочие вмешательства на открытом сердце, n (%)	6 (13,3)	7 (15,6)

ДЛАСис. – систолическое давление в легочной артерии, рассчитанное при трансторакальной ЭхоКГ; ППТ – площадь поверхности тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность

3.2.2 Влияние ингаляции оксида азота, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха на показатели гемодинамики у детей

Данные об изменениях показателей гемодинамики в ответ на начало ингаляции NO при использовании аппарата АИТ-NO-01 и в группе контроля представлены в Таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Изменения показателей гемодинамики у детей на фоне ингаляции оксида азота, медиана (Q1; Q3), n = 90

Показатель	Группа	Исходно	Через 1ч ингаляции NO
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)

Продолжение таблицы 3.13

Показатель	Группа	Исходно	Через 1ч ингаляции NO
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)

АДср. – среднее артериальное давление; ДЛАсис. – систолическое давление в легочной артерии; ЦВД – центральное венозное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; *** - $p < 0,001$, в сравнении с исходными значениями

Как следует из данных, приведенных в Таблице 3.13, через один час ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 (группа исследования) отмечено значимое снижение рассчитанного по показателям ЭхоКГ ДЛАсис. на 33,3% ($p < 0,001$). В группе контроля через один час ингаляции NO также отмечено статистически значимое снижение ДЛАсис. на 26,7% ($p < 0,001$). ДЛАсис. снизилось на 10% и более у 88,9% детей группы исследования и у 84,4% пациентов группы ретроспективного контроля, различие между группами не значимое ($p = 0,4$). Таким образом, ингаляционная терапия NO при применении метода синтеза этого газа из атмосферного воздуха была не менее эффективна в отношении снижения давления в МКК, чем при методе подачи газа из баллонов (Рисунок 3.8).

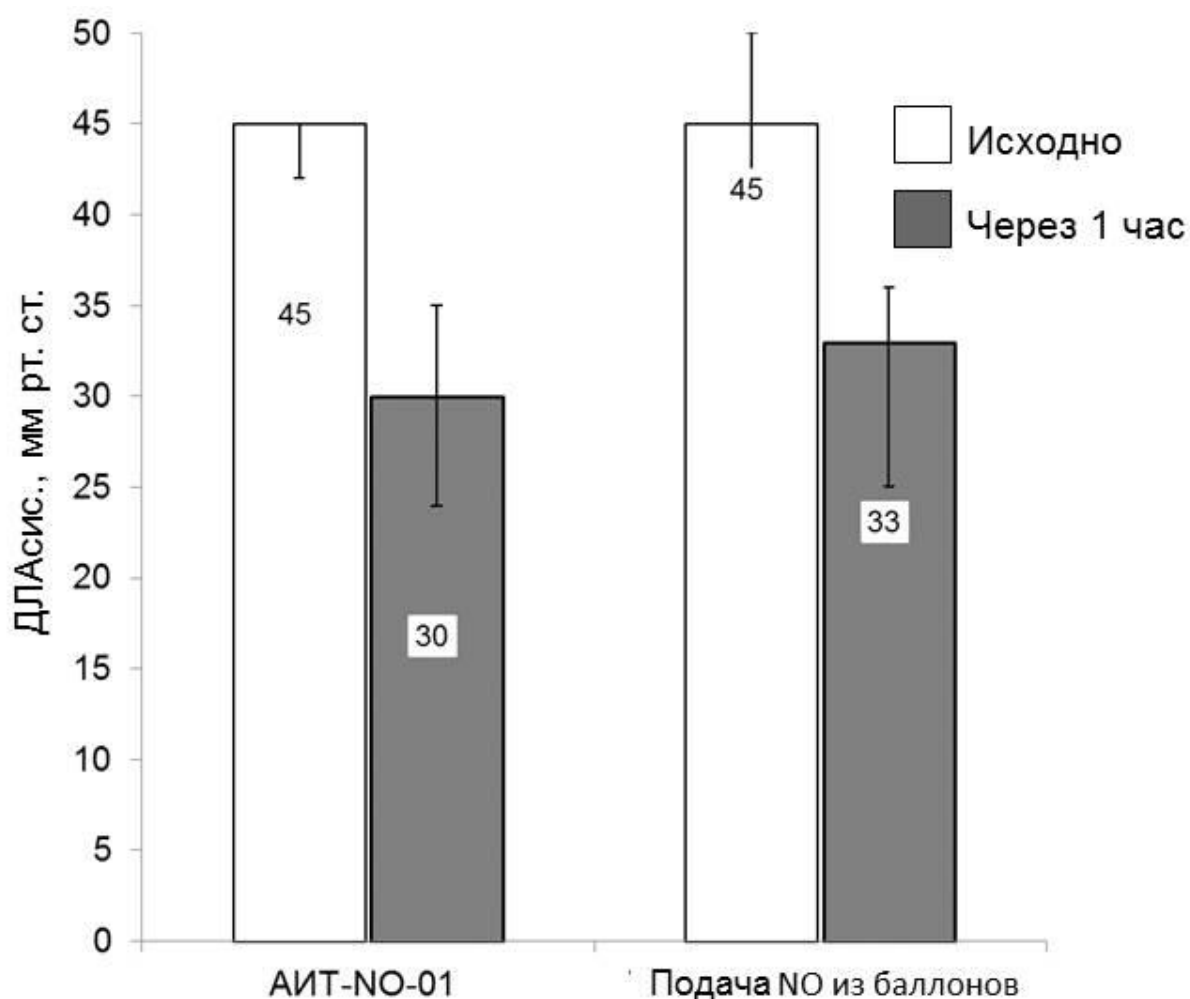


Рисунок 3.8 - При использовании аппарата АИТ-NO-01 и при методе подачи NO из баллонов у детей значительно снижалось систолическое давление в легочной артерии. Данные представлены в виде медианы (Q1; Q3)

Снижение ДЛА в ответ на ингаляцию NO имело устойчивый характер и сохранялось на протяжении всего периода терапии, вне зависимости от того, какой метод подачи NO использовался (Рисунок 3.9). Ни на одном из этапов исследования мы не обнаружили значимых различий в уровне рассчитанного по данным ЭхоКГ ДЛАСис. между группой метода синтеза NO из атмосферного воздуха и группой подачи NO из баллона.

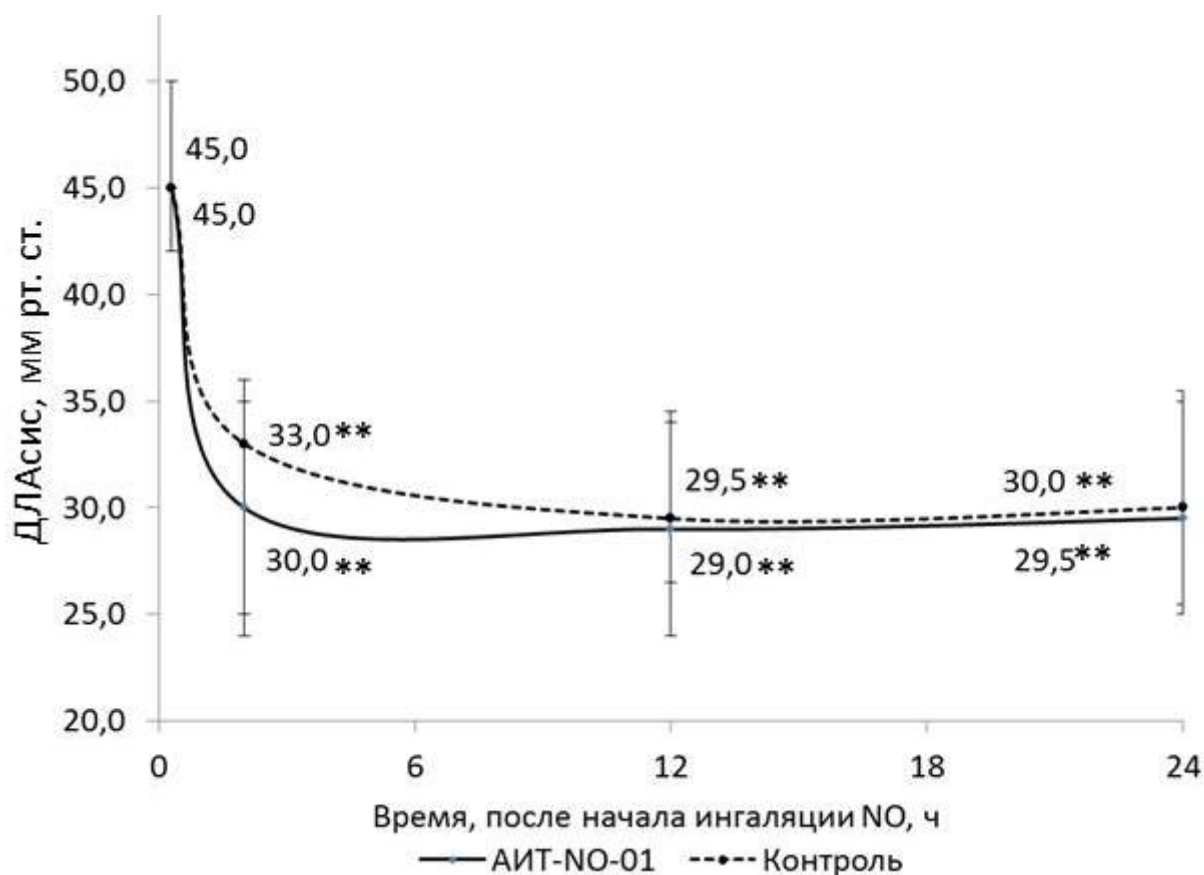


Рисунок 3.9 – Динамика систолического давления в легочной артерии у детей на фоне ингаляции NO с применением метода синтеза из атмосферного воздуха и метода подачи NO из баллонов. Данные представлены в виде медианы (Q1; Q3);

** - $p < 0,01$, в сравнении с исходными значениями

Показатели газообмена не изменялись после начала ингаляции NO. Мы не обнаружили значимых различий в уровне PaO_2 и $PaCO_2$ через час ингаляционной терапии, в сравнении с исходными значениями (Таблица 3.14). Отсутствие изменений в показателях газообмена было характерно как для группы синтеза NO из атмосферного воздуха, так и для контрольной группы. Никаких межгрупповых различий в показателях газообмена обнаружено не было. Равным образом проведенное исследование не выявило изменений в параметрах доставки кислорода на фоне ингаляционной терапии NO (Таблица 3.14). Мы не нашли динамики SvO_2 , как при использовании метода синтеза NO из атмосферного воздуха, так и при подаче из баллонов. Этот показатель сохранял нормальные значения на фоне ингаляции, межгрупповых различий не обнаружено. Уровень

лактата не превышал нормальных значений в первый час ингаляции NO, как в группе синтеза NO из атмосферного воздуха, так и в группе подачи NO из баллонов, что свидетельствовало о достаточной доставке кислорода. Межгрупповых различий в содержании лактата обнаружено не было.

Таблица 3.14 – Изменения показателей газообмена и доставки кислорода у детей на фоне ингаляции оксида азота, медиана (Q1; Q3), n = 90

Показатель	Группа	Исходно	Через 1ч ингаляции NO
PaO ₂ , мм рт. ст.	исследование	146 (112; 219)	132 (106; 197)
	контроль	152 (121; 232)	139 (116; 202)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	исследование	36 (33; 39,2)	36,7 (33,8; 39,7)
	контроль	35,8 (33; 39,3)	36,5 (33,3; 39,6)
SvO ₂ , %	исследование	72 (64; 79)	71 (64; 78)
	контроль	71 (63; 78)	70 (62; 77)
Лактат, ммоль/л	исследование	1,5 (1,2; 3,5)	1,6 (1,2; 4,1)
	контроль	1,6 (1,2; 3,6)	1,7 (1,4; 4,2)

SvO₂ – насыщение кислородом гемоглобина крови из правого предсердия.

Данные об изменениях показателей гемодинамики, газообмена и доставки кислорода у детей на протяжении первых 24 часов ингаляции NO представлены в Таблице 3.15. Мы обнаружили стабильные параметры гемодинамики БКК в течении всего периода ингаляции как в группе синтеза NO из атмосферного воздуха, так и в группе контроля. Отсутствие негативного влияния ингаляции NO на производительность сердца подтверждалась найденным снижением использованных доз инотропных и вазоактивных препаратов, причем к 24 часу различие с исходными показателями получило статистическое подтверждение, как для группы синтеза NO из атмосферного воздуха, так и для группы контроля. На протяжении всего периода ингаляции NO сохранялся адекватный газообмен, изменений оксигенации в сравнении с исходными параметрами в исследованных

группах найдено не было. Результатом поддержания адекватной гемодинамики и оксигенации на фоне ингаляции NO была удовлетворительная доставка кислорода на протяжении периода наблюдения. Мы не нашли значимого снижения SvO_2 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. Такое увеличение концентрации лактата достаточно характерно для раннего послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств у детей. 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. Как следует из представленных в Таблице 3.15 данных, ни на одном из этапов исследования не было найдено различий между группой синтеза NO из атмосферного воздуха и группой подачи NO из баллонов.

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 без выраженного влияния на БКК.

Мы не обнаружили отрицательного воздействия ингаляции NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха, 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.

Таблица 3.15 - Изменения показателей гемодинамики, газообмена и доставки кислорода у детей на протяжении 24 часов ингаляции оксида азота, медиана (Q1; Q3), n = 90

Показатель	Группа	Исходно	6 ч	12 ч	18 ч	24 ч
АДср, мм рт. ст.	исслед.	67 (57; 74)	65 (58; 75)	64 (55; 73)	65 (59; 76)	67 (60; 79)
	контроль	66 (58; 77)	66 (59; 76)	65 (58; 74)	66 (59; 78)	67 (59; 79)
ЦВД, мм рт. ст.	исслед.	8 (7; 10)	9,5 (8; 11)	10 (9; 11)	10 (8; 11)	9 (8; 11)
	контроль	9 (7; 11)	10 (9; 11)	10 (9; 11)	11 (9; 12)	10 (9; 11)
ВИИ, усл. ед.	исслед.	8 (2; 22)	7 (3; 20)	6 (2; 18)	4 (2; 14)	1,5 (0; 8)*
	контроль	7 (3; 22)	7 (3; 19)	5 (2; 18)	3 (2; 16)	2 (0; 10)*
РаО ₂ , мм рт. ст.	исслед.	146 (112; 219)	139 (109; 195)	136 (117; 178)	140 (109; 165)	135 (102; 160)
	контроль	152 (121; 232)	142 (114; 194)	138 (114; 182)	136 (110; 174)	140 (112; 162)
SvO ₂ , %	исслед.	72 (64; 79)	69 (64; 75)	70 (63; 77)	69 (60; 75)	69 (63; 76)
	контроль	71 (63; 78)	70 (65; 77)	70 (64; 77)	69 (64; 76)	69 (64; 77)
Лактат, ммоль/л	исслед.	1,5 (1,2; 3,5)	2,5 (1,8; 4,3)	2,4 (1,5; 3,4)	2,1 (1,3; 3,8)	2 (1,3; 3,5)
	контроль	1,6 (1,2; 3,6)	2,6 (1,9; 4,1)	2,5 (1,8; 3,9)	2,2 (1,3; 3,9)	2 (1,1; 3,1)

АДср – среднее артериальное давление; ВИИ – вазоактивно-инотропный индекс; ЦВД – центральное венозное давление; * - $p < 0,05$, в сравнении с исходными значениями

3.2.3 Клиническое течение послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств у детей при использовании исследуемых методов подачи оксида азота

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, при применении баллонного метода, медиана этого показателя была равна 14 (12,2; 70,5) ч, различие между группами статистически 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 при применении баллонного метода подачи оксида азота.

Структура и частота развития осложнений раннего послеоперационного периода значимо не различались между исследуемыми группами (Таблица 3.16). Осложнения были отмечены у 12 (26,7%) детей группы метода синтеза NO из атмосферного воздуха и у 13 (28,9%) детей группы контроля, межгрупповое различие не значимое.

В группе метода синтеза NO из атмосферного воздуха был отмечен один летальный исход. Причиной смерти ребенка была полиорганная 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 (метод подачи NO из баллона) скончался один ребенок. Причиной смерти было профузное легочное кровотечение. Кровотечение произошло через 10 суток после прекращения ингаляции NO, летальный исход наступил на 15 сутки от момента отключения устройства NOXBOX Mobile.

Таблица 3.16 – Клинические показатели течения раннего послеоперационного периода у детей исследуемых групп, медиана (Q1; Q3), n = 90

Показатель	Группа исследования, n = 45	Группа контроля, n = 45
Продолжительность ИВЛ/ВВЛ после начала ингаляции NO, ч	12 (2; 28)	14 (12,2; 70,5)**
Продолжительность лечения в ОРИТ, ч	96 (21,7; 168)	112 (22,4; 196)
Летальные исходы, n (%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)
Осложнения послеоперационного периода, n (%)		
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, n (%)	0	2 (3,6%)
Число детей с осложнениями, n (%)	12 (26,7%)	13 (28,9%)

ИВЛ/ВВЛ – искусственная/вспомогательная вентиляция легких; ВЭКС – временная электрокардиостимуляция; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ** - $p = 0,01$ при межгрупповом сравнении

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.

Меньшая продолжительность ИВЛ/ВВЛ при использовании метода синтеза NO из атмосферного воздуха, по нашему мнению, была связана с тем, что при использовании метода доставки газа из баллонов четыре раза ингаляции прекращались вследствие превышения содержания NO₂ уровня 2 ppm. Еще в 9 случаях временное прекращение ингаляций в группе ретроспективного контроля было связано со сменой баллонов. Указанные обстоятельства привели к увеличению времени проведения ИВЛ/ВВЛ при использовании метода подачи NO из баллонов.

3.2.4 Обнаруженные у детей побочные эффекты ингаляционной терапии оксидом азота

В Таблице 3.17 представлены данные о содержании в дыхательной смеси NO₂ при проведении ингаляционной терапии NO у детей. Мы не обнаружили нарастания содержания NO₂, в ходе ингаляционной терапии, как при использовании метода синтеза из атмосферного воздуха, так и при подаче NO из баллонов. Ни на одном из этапов исследования не было найдено значимых межгрупповых различий в содержании NO₂.

Таблица 3.17 – Содержание диоксида азота (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 час ингаляции NO	0,7 (0,3; 0,8)	0,8 (0,4; 1)
6 час ингаляции NO	0,9 (0,7; 1)	0,9 (0,6; 1,1)
12 час ингаляции NO	0,9 (0,6; 1)	1 (0,6; 1,3)
18 час ингаляции NO	0,7 (0,5; 0,9)	0,9 (0,5; 1,1)
24 час ингаляции NO	0,9 (0,5; 1,2)	0,9 (0,6; 1,2)

При использовании аппарата АИТ-NO-01 у детей не было отмечено ни одного случая превышения NO_2 предельно допустимой концентрации 2 ppm, что возможно связано с наличием в аппарате блока адсорбции NO_2 . При применении метода подачи NO из баллона было зарегистрировано 4 (8,9%) случая превышения NO_2 концентрации 2 ppm в дыхательном контуре, различие между группами не значимое ($p = 0,058$).

Данные о содержании MetHb в крови детей при проведении ингаляционной терапии NO с применением аппарата АИТ-NO-01 и при использовании метода подачи из баллона представлены в Таблице 3.18.

Таблица 3.18 - Данные о содержании метгемоглобина (%) в крови детей при проведении ингаляционной терапии оксидом азота, медиана (Q1; Q3) центиль), $n = 90$

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 час ингаляции NO	1,9 (1,6; 2,5)*	2,1 (1,5; 2,6)*
6 час ингаляции NO	2,6 (1,9; 2,8)*	2,5 (2,1; 2,9)*
12 час ингаляции NO	2 (1,4; 2,7)	2,4 (1,9; 2,8)*
18 час ингаляции NO	2,1 (1,5; 2,8)	2,2 (1,6; 2,6)
24 час ингаляции NO	2,3 (1,6; 2,9)	2,1 (1,5; 2,6)

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

Мы обнаружили закономерный рост содержания MetHb при ингаляции NO в сравнении с исходными значениями, причем на этапах 1 час и 6 часов это получило статистическое подтверждение. При применении метода синтеза NO из атмосферного воздуха минимальная концентрация MetHb была равна 0,7%, максимальная — 3,9%. В группе контроля минимальная отмеченная концентрация MetHb составила 0,7%, а максимальная — 3,8%. Статистически значимых различий в концентрации MetHb между группой синтеза NO из

атмосферного воздуха и группой подачи NO из баллонов не было обнаружено ни на одном из этапов исследования. 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 было обнаружено 6 (13,3%) таких ситуаций, различие между группами по этому показателю не значимо ($p = 0,5$). Важно отметить, что при ингаляции NO как с использованием метода синтеза из атмосферного воздуха, так и при применении устройства для дозирования из баллонов, не было отмечено случаев повышения концентрации MetHb в артериальной крови более 5% (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Данные о побочных эффектах терапии NO у детей исследуемых групп, $n = 90$

Показатель	Группа исследования, $n = 45$	Группа контроля, $n = 45$
Случаи повышения концентрации NO ₂ более 2 ppm с необходимостью коррекции дозы NO, n (%)	0	4 (8,9%)
Содержание MetHb через 1 час после начала ингаляции NO, %	1,9 (1,6; 2,5)	2,1 (1,5; 2,6)
Случаи повышения концентрации MetHb более 3%, с необходимостью коррекции дозы NO, n (%)	7 (15,6%)	6 (13,3%)
Случаи повышения концентрации MetHb более 5%, n (%)	0	0

MetHb - метгемоглобин

Полученные данные свидетельствуют об одинаковой безопасности метода синтеза NO из атмосферного воздуха и метода подачи этого газа из баллонов в отношении риска развития и тяжести побочных эффектов – образования NO₂ и MetHb в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей. При достаточном уровне мониторинга оба метода продемонстрировали

относительно невысокий риск развития побочных эффектов и возможность их своевременного и надежного устранения.

3.3 Анализ безопасности применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха в общей выборке кардиохирургических пациентов

В общей выборке из 200 пациентов (взрослых и детей) отмечено 8 случаев превышения концентрации NO_2 критического уровня 2 ppm при проведении ингаляционной терапии NO. При использовании метода синтеза из атмосферного воздуха отмечен один такой случай (1%), при использовании метода подачи NO из баллона – 7 (7%), различие между группами статистически значимое ($p = 0,032$). Вероятно, низкая частота этого побочного эффекта при использовании устройства АИТ-NO-01 связана с наличием в аппарате адсорбера для NO_2

Аппарат АИТ-NO-01 снабжен электронной системой автоматического моментального прекращения подачи газовой смеси при превышении критической концентрации NO_2 в контуре (в нашем исследовании был выбран уровень 2 ppm, соответствующий предельно допустимой концентрации NO_2). При использовании баллонного метода подачи NO повышение концентрации NO_2 требует ручного отключения ингаляции, что неизбежно продлевает воздействие на пациента токсических концентраций NO_2 .

3.4 Обсуждение полученных результатов

Проведенное исследование подтвердило показанную ранее возможность коррекции прекапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств ингаляционной терапией NO [Matamis D. et al., 2012; McGinn K. et al., 2016; Sardo S., 2018, Пичугин В.В. и др., 2019]. Мы впервые применили для этой цели установку, генерирующую NO из атмосферного воздуха методом окисления атмосферного азота в неравновесной плазме импульсно-периодического диффузного электрического разряда [Буранов С.Н. и др., 2019]. При этом выраженность снижения сосудистого сопротивления малого круга и ДЛА значимо не отличалась от таковой при использовании

устройства для дозирования NO из баллонов. В определенной для исследования выборке пациентов ингаляция NO, обеспеченная как синтезом этого газа из атмосферного воздуха, так и подачей из баллонов, не вызывала дисфункции ЛЖ, его объемную перегрузку и снижение производительности, что чрезвычайно важно для послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств.

Мы не обнаружили различий между двумя методами обеспечения ингаляции NO во влиянии на ключевые показатели клинического течения послеоперационного периода — продолжительность ИВЛ/ВВЛ и периода пребывания в ОРИТ. Группы с использованием двух методов обеспечения ингаляции NO в нашем исследовании не значительно различались по риску развития и выраженности побочных эффектов терапии. Частота превышения концентрации NO₂ уровня 2 ppm была значимо ниже при использовании АИТ-NO-01, чем при применении устройства для дозирования NO из баллонов. Необходимо учитывать, что в проведенном исследовании мы использовали относительно невысокую дозу NO (20 ppm), для которой не характерен выраженный риск образования NO₂. Развитие указанного побочного эффекта более вероятно при применении высоких концентраций NO (более 40 ppm), особенно в условиях использования высокой FiO₂ (более 50 %). Наличие в аппарате АИТ-NO-01 блока адсорбции позволяет предполагать эффективное снижение содержания NO₂ при использовании дыхательной смеси с высокими концентрациями NO и кислорода. Необходимо отметить, что аппарат АИТ-NO-01 снабжен электронной системой моментального прекращения подачи газовой смеси при превышении концентрации NO₂ уровня 2 ppm без участия медицинского персонала. Это обеспечивает большую безопасность пациентов, чем при применении устройств для подачи NO из баллонов, в которых отключение подачи газовой смеси при повышении концентрации NO₂ осуществляется в ручном режиме. Наше исследование не выявило значимых различий во влиянии на МКК и клиническое течение между методами синтеза NO из атмосферного воздуха и дозирования из баллонов. Вместе с тем применение баллонов неизбежно увеличивает экономические затраты на их закупку, оборот и

обслуживание. Кроме того, наличие баллонов с токсичным газом (концентрация NO в баллоне составляет 1000 ppm) под высоким давлением (150 атм.) менее безопасно для пациентов и персонала ОРИТ, чем синтез NO из атмосферного воздуха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Росстат в 2020 году заболевания сердечно-сосудистой системы, включая ИБС и пороки сердца, по-прежнему остаются основной причиной смертности в России, что объясняет большую потребность населения в кардиохирургических вмешательствах. В России, как и во многих развитых странах мира, потребность в высокотехнологичной кардиохирургической помощи составляет около 1700 операций на 1 млн населения. Признанным фактором риска неблагоприятного клинического течения и летальности после кардиохирургических операций является ЛГ. Вазодилататоры МКК подтвердили свое ключевое значение в ИТ прекапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Они улучшают гемодинамический профиль, а также положительно влияют на клиническое течение. Ингаляционный NO — высокоселективный легочный вазодилататор, потенциальные преимущества которого включают снижение ЛСС и ДЛА без системной артериальной гипотензии, вазодилатацию в хорошо вентилируемых областях легких, быстрое начало действия и достаточно низкую частоту побочных эффектов в терапевтическом диапазоне доз. 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, он получил название АИТ-NO-01.

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. С этой целью было проведено одноцентровое когортное исследование с ретроспективным контролем, протокол которого был одобрен локальным Этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова на заседании 13.05.2019 г. (выписка №050519 из протокола заседания 06-19).

В соответствии с целью и задачами работы для участия в исследовании были сформированы следующие критерии включения взрослых пациентов: наличие подписанного информированного согласия; наличие ЛГ по данным дооперационной ЭхоКГ; выполненная операция на сердце в условиях ИК; ИВЛ через эндотрахеальную/трахеостомическую трубку; прекапиллярная ЛГ в послеоперационном периоде кардиохирургического вмешательства (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 мужчин 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/трахеостомическую трубку; прекапиллярная легочная гипертензия, ДЛАСис. не менее 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ; ингаляционная терапия NO с использованием метода синтеза из атмосферного воздуха или метода подачи NO из баллонов.

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-NO-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 пациентов стандартно в соответствии с внутренними протоколами, утвержденными в ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России.

Интраоперационный мониторинг включал инвазивное измерение АД, постановку катетера Swan-Ganz с контролем ЦВД, ДЛА и показателей центральной гемодинамики, определяли EtCO₂, SpO₂, проводили 7-канальную ЭКГ, термометрию в прямой кишке и носоглотке, учитывали диурез.

В соответствии с дизайном исследования ингаляционная терапия NO проводилась в послеоперационном периоде у пациентов с прекапиллярной ЛГ. Осуществлялась подача NO в дыхательный контур аппарата ИВЛ с целевой концентрацией во вдыхаемой смеси 20 ppm.

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 Сван-Ганца, у детей – с использованием трансторакальной ЭхоКГ и инвазивного мониторинга. ЭхоКГ проводили до ингаляции NO, через 1 час, 12 часов и 24 часа после начала ингаляции. Кроме того, проводили анализ ВИИ, изучали показатели адекватности перфузии тканей, а также оценивали показатели доставки и потребления кислорода. Среди показателей клинического течения были выбраны продолжительность респираторной поддержки, ингаляционной терапии NO и пребывания в ОРИТ, учитывали риск развития и характеристику осложнений, летальность. Для оценки безопасности учитывали случаи развития побочного эффекта терапии NO — повышение концентрации токсического продукта ингаляции - NO₂ в магистрали вдоха более 2 ppm за весь период ингаляции NO. Кроме того, оценивали

содержание MetHb в артериальной крови, исследования выполняли перед началом ингаляции NO, затем каждые 6 часов.

Анализ антропометрических характеристик пациентов и исходных проявлений прекапиллярной ЛГ не обнаружил статистически значимых различий между группами (Таблицы 3.1, 3.12). Это позволило продолжить сравнительный анализ между группой метода синтеза NO из атмосферного воздуха и группой подачи этого газа из баллонов.

У взрослых пациентов ингаляция NO не оказывала влияния на гемодинамику большого круга кровообращения (БКК). Не было обнаружено каких-либо значимых изменений в уровне ОПСС, АДср и ИУО. Ингаляции NO не оказывала влияния на БКК как в группе исследования, так и в группе контроля. Ингаляция NO оказывала вазодилатирующее воздействие на сосуды МКК как у пациентов группы исследования, так и в контрольной группе, не выявлено значимых различий в выраженности снижения сопротивления МКК при использовании двух методов подачи NO. Через один час ингаляции NO ЛСС и ДЛАСр значительно снизились, как при применении аппарата АИТ-NO-01, так и при подаче NO из баллонов. В группе исследования медиана снижения ЛСС через час ингаляции составила 38,5%, в контрольной группе - 30%, различие между группами статистически не значимое. ЛСС снизилось более чем на 10% у 85,5% пациентов группы исследования и у 80% пациентов группы контроля, различие по этому показателю статистически не значимо. В группе исследования через час ингаляции NO медиана ДЛАСр снизилась на 20%, а в контрольной группе на 18%, различие между группами статистически не значимое. На фоне ингаляции NO на протяжении всего раннего послеоперационного периода сохранялось выраженное, статистически значимое снижение ЛСС и ДЛАСр по отношению к исходным значениям. Эти изменения были характерны как для группы исследования, так и для группы контроля. Ни на одном из этапов не было обнаружено статистически значимых различий в показателях ЛСС и ДЛАСр между исследуемыми группами. Статистически значимого различия между группами по медиане продолжительности применения ИВЛ от момента начала

ингаляции NO не обнаружено (при применении АИТ-NO-01 – 7,3 ч, при использовании устройств дозирования из баллонов 8,2 ч). В случаях использования аппарата АИТ-NO-01 медиана продолжительности пребывания в ОРИТ составила 23,2 ч, в группе контроля – 24 ч; статистически значимого различия между группами не обнаружено. Исследуемые группы не различались по частоте развития осложнений раннего послеоперационного периода. Летальных исходов в группе исследования и в группе контроля не было. При использовании аппарата АИТ-NO-01 отмечен один случай (1,8%) превышения NO₂ концентрации 2 ppm, при применении устройства дозирования из баллонов – три случая (5,5%); статистически значимых различий между группами не обнаружено. Медиана содержания MetHb в артериальной крови через час применения аппарата АИТ-NO-01 составила 2,1%, в группе контроля – 2,4%; статистически значимых различий между группами не обнаружено.

У детей ингаляция NO не оказывала влияния на гемодинамику БКК, не выявлено каких-либо значимых влияний терапии NO на АД, ЧСС, SvO₂ как при использовании АИТ-NO-01, так и при применении метода подачи NO из баллонов. Ингаляция NO оказывала вазодилатирующее воздействие на сосуды МКК, не выявлено значимых различий в выраженности снижения ЛСС при использовании двух методов подачи NO. Через один час ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 отмечено значимое снижение ДЛAcис. на 33,3%, в группе ретроспективного контроля – на 26,7%. ДЛAcис. снизилось на 10% и более у 88,9% детей группы исследования и у 84,4% пациентов группы ретроспективного контроля, различие между группами не значимое. В группе исследования медиана продолжительности ИВЛ/ВВЛ составила 12 ч, в группе контроля – 14 ч, различие между группами статистически значимо. Длительность пребывания пациентов в ОРИТ не различалась между группами и составила 96 ч при использовании аппарата АИТ-NO-01, 112 ч при применении баллонного метода подачи NO. Осложнения были отмечены у 12 (26,7%) детей группы метода синтеза NO из атмосферного воздуха и у 13 (28,9%) детей группы контроля, межгрупповое различие не значимое. В группе исследования был отмечен один

летальный исход. Причиной смерти ребенка была полиорганная 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. Кровотечение произошло через 10 суток после прекращения ингаляции NO, летальный исход наступил на 15 сутки от момента отключения устройства NOXBOX Mobile. При использовании аппарата АИТ-NO-01 не было отмечено ни одного случая превышения NO₂ концентрации 2 ppm, при применении метода подачи NO из баллона было зарегистрировано 4 (8,9%) случая превышения NO₂ концентрации 2 ppm в дыхательном контуре, различие между группами не значимое ($p = 0,058$). Увеличение содержания MetHb было характерно как для случаев использования установки АИТ-NO-01, так и для применения метода подачи NO из баллона. Ни на одном из этапов исследования не было найдено межгрупповых различий в содержании MetHb. Как при использовании аппарата АИТ-NO-01, так и при применении баллонного метода не было отмечено случаев превышения MetHb порогового уровня 5%.

Таким образом, на основании результатов выполненного исследования удалось доказать, что в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, выполненных у взрослых и детей, ингаляция NO, синтезированного из атмосферного воздуха, не менее эффективна и безопасна, чем ингаляция NO, поданного из баллонов. Метод синтеза NO из атмосферного воздуха является полноценно альтернативным методу подачи NO из баллонов.

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 NO₂ уровня 2 ppm обнаружено в 1,8 % случаев использования метода синтеза NO из атмосферного воздуха и при 5,5 % случаев подачи NO из баллонов, различие 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 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 NO₂ уровня 2 ppm, в группе подачи NO из баллонов было обнаружено 8,9 % таких

случаев, различие 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 этого газа из баллонов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для терапии прекапиллярной легочной гипертензии после операций на сердце у взрослых пациентов 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 NO₂ должна подключаться в магистраль вдоха контура ИВЛ, максимально близко к эндотрахеальной трубке.
4. Значение концентрации NO₂ во вдыхаемой газовой смеси, при которой включается сигнал тревоги и прекращается синтез NO₂, 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

Доказанная нами эффективность и безопасность метода синтеза NO из атмосферного воздуха с использованием аппарата АИТ-NO-01 позволяет предложить пути дальнейшего изучения влияния NO на организм, используя данную технологию вместо технологии доставки NO из баллонов.

Важным направлением исследований, нацеленным на повышение эффективности интенсиной терапии пациентов с ЛАГ и расширение применения ингаляционного NO, 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. Кроме того, использование ингаляции NO при спонтанном дыхании даст возможность применять такую терапию в дооперационном периоде кардиохирургических вмешательств.

Данные последних экспериментальных и пилотных клинических исследований предполагают, что подача NO непосредственно в газовую смесь оксигенаторов, позволяет системно доставлять NO в кровоток и тем самым 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, по нашему мнению, необходимо направить на изучение возможности использования NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха, не только ингаляционно, но и путем доставки газовой смеси непосредственно в кровоток.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BiPAP - biphasic positive airway pressure (двухфазное положительное давление в дыхательных путях)

Ca^{2+} - кальций

CPAP - continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)

DO_2I - индекс доставки кислорода

EtCO_2 - end tidal carbon dioxide (парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха)

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

FiO_2 - фракция кислорода во вдыхаемом воздухе

Hb - гемоглобин

Hbf - свободный гемоглобин

iNOS – индуцируемая синтаза оксида азота

MetHb – метгемоглобин

NH_3 – аммиак

nNOS – нейрональная синтаза оксида азота

NO – оксид азота

NO_2 – диоксид азота

NO_3^- - нитрат

NOS – синтаза оксида азота

N_2O – закись азота

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

O_2 - кислород

O_2ER - коэффициент экстракции кислорода

pCO_2 - парциальное давление углекислого газа

pO_2 – парциальное давление кислорода

ppm - parts per million, миллионная доля

PS - pressure support (поддержка давлением)

paO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови

Q_p – легочный кровоток

SaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом

$SIMV$ - synchronized intermittent mandatory ventilation (синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция)

SpO_2 – чрескожное насыщение кислородом крови

SvO_2 - насыщение кислородом гемоглобина крови из правого предсердия

VO_2I - индекс потребления кислорода

$\Delta LSCC_{0-1}$ - степень снижения легочного сосудистого сопротивления через один час ингаляции оксида азота

ABC – активированное время свертывания

AD_{cp} – среднее артериальное давление

AIK – аппарат искусственного кровообращения

AK – аортальный клапан

$AKШ$ – аортокоронарное шунтирование

$ATФ$ – аденозинтрифосфат

BKK – большой круг кровообращения

$BAБK$ – внутриаортальная контрпульсация

BII – вазоактивный инотропный индекс

BM – вторичный мессенджер

$BПC$ – врожденный порок сердца

$BЭКС$ – временная кардиостимуляция

$г-6-ФДГ$ – глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа

$ГБ$ – гипертоническая болезнь

$ГМК$ – гладкомышечная клетка

$ГТФ$ – гуанозинтрифосфат

$ДЗЛА$ - давление заклинивания легочной артерии

$ДЛА$ – давление в легочной артерии

$ДЛА_{диаст.}$ – диастолическое давление в легочной артерии

$ДЛА_{сис.}$ – систолическое давление в легочной артерии

ДЛАСр., РАРm – среднее давление в легочной артерии
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДО – дыхательный объем
ЕОК – Европейское общество кардиологов
ЗПТ – заместительная почечная терапия
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ/ВВЛ – искусственная/вспомогательная вентиляция легких
ИК – искусственное кровообращение
ИУО – индекс ударного объема
КОС – кислотно-основное состояние
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛС – липосахарид
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ЛЦ – лимфоцит
МАК – минимальная альвеолярная концентрация
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – митральный клапан
МКК – малый круг кровообращения
МОК – минутный объем кровообращения
МФ – макрофаги
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПЖСН – острая правожелудочковая недостаточность
ОПП – острое повреждение почек
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОСН – острая сердечная недостаточность

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха

ПЖ – правый желудочек

ПКА – правая коронарная артерия

ПКГ – протеинкиназа G

ППТ – площадь поверхности тела

рГЦ – растворимая гуанилатциклаза

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СВ – сердечный выброс

СИ – сердечный индекс

СН – сердечная недостаточность

ТЛ – трансплантация легких

ТПГ – транспульмональный градиент

ТР – трикуспидальная регургитация

ТС – трансплантация сердца

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФДЭ III – фосфодиэстераза 3 типа

ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5 типа

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХТЭЛА – хроническая тромбоэмболия легочной артерии

ЦВД – центральное венозное давление

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Роль монооксида азота в неспецифической защите респираторного тракта / А.Е. Абатуров // Здоровье ребёнка. — 2009. — № 1. — С. 16.
2. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периоперационном периоде у пациентов с легочной гипертензией, вызванной заболеваниями левых отделов сердца / А.Е. Баутин, А.В. Ксендикова, А.С. Яковлев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2019. — Т. 16, № 3. — С. 33–40.
3. Аппарат для ингаляционной NO-терапии / С.Н. Буранов, В.И. Карелин, В.Д. Селемир, А.С. Ширшин // Приборы и техника эксперимента. — 2019. — № 5. — С. 158–159.
4. Баутин, А.Е. Острая правожелудочковая недостаточность / А.Е. Баутин, В.В. Осовских // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2018. — Т. 15, № 5. — С. 74–86.
5. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия — 2013. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. — Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2014. — 220 с.
6. Буров, А.А. Терапия оксидом азота в неонатологии [Электронный ресурс] / А.А. Буров // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. — 2014. — №4 (6). — Режим доступа: [https://cyberleninka.ru/article/n/ terapiya-oksidom-azota-v-neonatologii](https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-oksidom-azota-v-neonatologii).
7. Ванин, А.Ф. Нобелевская премия 1998 г. по физиологии и медицине / А.Ф. Ванин // Природа. — 1999. — N1. — С. 1–7.
8. Влияние снижения тонуса сосудов различных регионов на показатели центральной гемодинамики пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка / А.Е. Баутин, А.С. Яковлев, Д.А. Рязанцева [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2018. — Т. 17, №1. — С. 32–38.

9. Голдовская, Л.Ф. Химия окружающей среды: учеб. для вузов / Л.Ф. Голдовская. — М.: Мир, 2005. — 296 с.
10. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома: клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России [Электронный ресурс] / А.И. Ярошецкий, А.И. Грицан, С.Н. Авдеев [и др.]. — 2020. — Режим доступа: <http://www.far.org.ru/recomendation>.
11. Динамика концентрации нитрита/нитрата и метгемоглобина в крови больных после трансплантации легких на фоне применения ингаляционного оксида азота / М.Ш. Хубутя, Е.В. Клычникова, Е.В. Тазина [и др.] // Трансплантология. — 2014. — № 4. — С. 6–11.
12. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб. Росстат. — М., 2021. — 22 с.
13. Ингаляционный оксид азота в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений сердца при операциях с искусственным кровообращением [Электронный ресурс] / В.В. Пичугин, И.Р. Сейфетдинов, А.П. Медведев, С.Е. Домнин // Медицинский альманах. — 2019. — Т. 58, №1. — Режим доступа: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingalyatsionnyy-oksid-azota-v-profilaktike-ishemicheskikh-i-reperfuzionnyh-povrezhdeniy-serdtsa-pri-operatsiyah-s-iskusstvennym>.
14. Козлов, И.А. Клиническое использование ингаляционной окиси азота / И.А. Козлов, В.Н. Попцов // Анестезиология и реаниматология. — 1997. — № 5. — С. 80–85.
15. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Авдеев, О.Л. Барбараш, А.Е. Баутин [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2021. — Т. 26, № 12. — С. 198–267.
16. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций / С.Я. Проскуряков, С.И. Бикетов, А.И. Иванников, В.Г. Скворцов // Иммунология. — 2000. — № 4. — С. 920.

17. Оксид азота в химии, биологии и медицине: Учебное пособие / В.А. Доровских, Т.А. Баталова, А.А. Сергиевич, Г.Е. Уразова. – Благовещенск, 2007. — 40 с.
18. Организационные основы повышения доступности кардиохирургической помощи населению на примере Пензенской области / В.В. Базылев, Д.Б. Шутов, А.Ф. Асташкин [и др.] // Вестник Росздравнадзора. — 2015. — №5. — С. 19–25.
19. Острый респираторный дистресс-синдром / Под ред. В.В. Мороза. — М. : НИИОР РАМН, 2013. – 79 с.
20. Паршина, С.С. Биологические эффекты оксида азота в развитии кардиоваскулярной патологии как основа применения терагерцовой терапии / Паршина, С.С., Афанасьева, Т.Н., Тупикин, В.Д. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2012. — Т. 2. № 6. – С. 446–450.
21. Петренко Ю. Окись азота и судьба человека [Электронный ресурс] / Ю. Петренко // Наука и жизнь. — 2007. — № 1. — URL: <http://www.nkj.ru/archive/469/6399>.
22. Полетаев, А.Б. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза / А.Б. Полетаев, С.Г. Морозов, И.В. Ковалев. — М. : Медицина, 2002. — 168 с.
23. Попцов, В.Н. Гемодинамика и газообменные эффекты ингаляционного оксида азота при ОРДС у кардиохирургических больных / В.Н. Попцов // Общая реаниматология. — 2006. – Т. 2. — С. 14–19.
24. Распространенность и структура острой дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств / А.Е. Баутин, И.Ю. Кашерининов, Д.А. Лалетин [и др.] // Вестник интенсивной терапии. — 2016. — № 4. — С. 19-26.
25. Рябов, Г.А. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов // Анестезиология и реаниматология. — 2001. — № 1. — С. 8–13.

26. Салей, А.П. Роль оксида азота в формировании мотивационного поведения и обучения / А.П. Салей, М.И. Рецкий // Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация. — 2003. — № 1. — С. 75–80.
27. Седов, К.Р. Метод электронного парамагнитного резонанса в клинике внутренних заболеваний / К.Р. Седов, Р.Г. Сайфутдинов. — Иркутск, 1993. — 156 с.
28. Сепиашвили, Р.И. Оксид азота при астме и различных формах иммунопатологии / Р.И. Сепиашвили, М.Г. Шубич, В.Б. Карпюк // Астма. — 2001. — Т. 2, № 2. — С. 5–14.
29. Синяченко, О.В. Оксид азота в терапевтической практике / О.В. Синяченко, Т.В. Звягина. — Донецк : Юго-Восток Лтд., 2001. — 258 с.
30. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей / И. М. Миклашевич, М. А. Школьников, С. В. Горбачевский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — Т. 17, № 2. — С. 101–124.
31. Фаткуллин, К.В. Клиническое значение и современные методологические аспекты определения уровня карбоксии метгемоглобина в крови / К.В. Фаткуллин, А.Ж. Гильманов, Д.В. Костюков // Практическая медицина. — 2014. — № 3(79) . — С. 17–21.
32. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2014. — Vol. 63, N 22. — P. e57–e185.
33. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli [et al.] // Eur. Heart J. — 2014. — Vol. 35. — P. 3033–3069.
34. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European

- Respiratory Society (ERS) / N. Galiè, M. Humbert, J.L. Vachiery [et al.] // *Eur Heart J.* — 2016. — Vol. 37. — P. 67–119.
35. A contemporary analysis of pulmonary hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: Is this a risk factor? / D.H. Enter, A. Zaki, B.F. Duncan [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2016. — Vol. 151, N 5. — P. 1288–1299.
 36. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // *JAMA.* — 2012. — Vol. 307. — P. 2526–2533.
 37. Adult respiratory distress syndrome following cardiac surgery / A. Kogan, S. Preisman, S. Levin [et al.] // *J. Card. Surg.* — 2014. — Vol. 29, N 1. — P. 41–46.
 38. Altman, D.G. How large a sample? / D.G. Altman // *Statistics in Practice* / S.M. Gore, D.G. Altman eds. — London, UK: British Medical Association, 1982. — 100 p.
 39. Amaza, I.P. Silo-Filler's Disease: One Health System's Experience and an Update of the Literature / I.P. Amaza, M.P. Kreidy // *J Agromedicine.* — 2020. — Vol. 25, N 1. — P. 8–13.
 40. Antimicrobial effects of nitric oxide in murine models of *Klebsiella pneumonia* / S.B. Wiegand, L. Traeger, H.K. Nguyen [et al.] // *Redox Biol.* 2021. — Vol. 39. — P. 101826.
 41. Aortic Valve Replacement Improves Survival in Severe Aortic Stenosis Associated With Severe Pulmonary Hypertension / R.G. Pai, P. Varadarajan, N. Kapoor, R. C. Bansal // *Ann Thorac Surg.* — 2007. — Vol. 84. — P. 80–85.
 42. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry / M.J. del Cerro Marin, A. Sabate Rotes, A. Rodriguez Ogando [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2014. — Vol. 190. — P. 1421–1429.
 43. Avoiding Common ICU Errors / L. Marcucci, E.A. Martinez, E.R. Haut [et al.]. — Lippincott Williams & Wilkins, 2012. — 846 p.
 44. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry / J. Spinar, J. Parenica, J. Vitovec [et al.] // *Crit. Care.* — 2011. — Vol. 15. — P. R291.

45. Bassenge, E. Antiplatelet effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide donors / E. Bassenge // *Eur Heart J.* — 1991. — Vol. 12, Suppl. E. — P. 12–15.
46. Beneficial effects of nitric oxide inhalation on pulmonary bacterial clearance / D. Jean, B. Maitre, J. Tankovic [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 30. — P. 442–447.
47. Benzing, A. Inhaled nitric oxide lowers pulmonary capillary pressure and changes longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in patients with acute lung injury / A. Benzing, K. Geiger // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 1994. — Vol. 38. — P. 640–645.
48. Bleeding time prolongation and NO inhalation / M. Hogman, C. Frostell, H. Arnberg, G. Hedenstierna // *Lancet.* — 1993. — Vol. 341. — P. 1664–1665.
49. Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs / P.M. Dupuy, S.A. Shore, J.M. Drazen [et al.] // *J Clin Invest.* — 1992. — Vol. 90. — P. 421–428.
50. Brooks, S.M. Upper and lower airways obstruction following an inhalation injury / S.M. Brooks // *J Occup Environ Med.* — 2013. — Vol. 55, N 5. — P. 594–596.
51. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction / E. Loh, J. Stamler, J. Hare [et al.] // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90. — P. 2780–2785.
52. Cessation of platelet-mediated cyclic canine coronary occlusion after thrombolysis by combining nitric oxide inhalation with phosphodiesterase-5 inhibition / U. Schmidt, R.O. Han, T.G. DiSalvo [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2001. — Vol. 37. — P. 1981–1988.
53. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France / A. Fraisse, X. Jais, J.M. Schleich [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis.* — 2010. — Vol. 103. — P. 66–74.
54. Clinical indication for use and outcomes after inhaled nitric oxide therapy / I. George, S. Xydias, V.K. Topkara [et al.] // *Ann Thorac Surg.* — 2006. — Vol. 82. — P. 2161–2169.

55. Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in adult congenital heart disease with severe pulmonary arterial hypertension / Z. Caojin, H. Yigao, H. Tao [et al.] // Intern Med. — 2012. — Vol. 51, N 20. — P. 2857–2862.
56. Comparison of inhaled nitric oxide versus oxygen on hemodynamics in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension after mitral valve surgery / J.L. Fernandes, R.O. Sampaio, C.M. Brandão [et al.] // Am J Cardiol. — 2011. — Vol. 107. — P. 1040–1045.
57. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology / V.P. Harjola, A. Mebazaa, J. Čelutkienė [et al.] // Eur J Heart Fail. — 2016. — Vol. 18. — P. 226–241.
58. Continuous low dose inhaled nitric oxide for treatment of severe pulmonary hypertension after cardiac surgery in paediatric patients / M. Begnetti, W. Hadre, B. Friedli, M. Berner // Brit. Heart J. — 1995. — Vol. 73. — P. 65–68.
59. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study / D. Logeart, R. Isnard, M. Resche-Rigon [et al.] // Eur. J. Heart Fail. — 2013. — Vol. 15. — P. 465–476.
60. Cuypers, J.A. Health in adults with congenital heart disease / J.A. Cuypers, E.M. Utens, J.W. Roos-Hesselink // Maturitas. — 2016. — Vol. 91. — P. 69–73.
61. Dose-Dependent Pulmonary Injury Following Nitrogen Dioxide Inhalation From KinopakTM Detonation / D. Perez-Lauterbach, R. Nahum, H. Ahmad [et al.] // J Emerg Med. — 2019. — Vol. 57, N 2. — P. 177–180.
62. Doserresponse characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, controlled study / H. Gerlach, D. Keh, A. Semmerow [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. — 2003. — Vol. 167. — P. 1008–1015,

63. Echocardiographic outcome of infants treated as newborns with inhaled nitric oxide for severe hypoxemic respiratory failure / F. Torielli, L. Fashaw, O. Knudson [et al.] // J Ped. — 2001. — Vol. 138. — P. 349–354.
64. Effects of exposure to 4-ppm nitrogen dioxide in healthy and asthmatic volunteers / W.S. Linn, J.C. Solomon, S.C. Trim [et al.] // Archives of Environmental Health. — 1985. — Vol. 40. — P. 234–239.
65. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group / R.P. Dellinger, J.L. Zimmerman, R.W. Taylor [et al.] // Crit Care Med. — 1998. — Vol. 26. — P. 15–23,
66. Effects of NG-nitro-L-arginine methyl ester on renal function and blood pressure / V. Lahera, M.G. Salom, F. Miranda-Guardiola [et al.] // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 261. — P. F1033–F1037.
67. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease / J.P. Kinsella, T.A. Parker, H. Galan [et al.] // Pediatr Res. — 1997. — Vol. 41. — P. 457–463.
68. Efficacy and safety of a novel nitric oxide generator for the treatment of neonatal pulmonary hypertension: Experimental and clinical studies / F. Blasina, L. Vaamonde, F. Silvera [et al.] // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. — 2019. — Vol. 54. — P. 68–76.
69. Electric Plasma-generated Nitric Oxide: Hemodynamic Effects in Patients with Pulmonary Hypertension / L. Berra, J. Rodriguez-Lopez, E. Rezoagli [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. — 2016. — Vol. 194, N 9. — P. 1168–1170.
70. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide / L.J. Ignarro, G.M. Buga, K.S. Wood [et al.] // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 9365–9369.
71. Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry / J.S. Beckmann, Yz. Ye, P.G. Anderson [et al.] // Biol. Chem. Hoppe Seyler. — 1994. — Vol. 375. — P. 81–88.

72. Factors influencing indoor concentrations of nitric oxide in a Parisian intensive care unit / E. Mourgeon, E. Levesque, C. Duvieu [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 1997. — Vol. 156. — P. 1692–1695.
73. Fang, F.C. Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity / F.C. Fang // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, N 12. — P. 2818–2825.
74. Gorguner, M. Acute inhalation injury / M. Gorguner, M. Akgun // *Eurasian J Med.* — 2010. — Vol. 42, N 1. — P. 28–35.
75. Green, E.M. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit / E.M. Green, M.M. Givertz // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2012. — Vol. 9. — P. 228–235.
76. Griffiths, M. Inhaled nitric oxide therapy in adults / M. Griffiths, T. Evans // *N Engl J Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 2683–2695.
77. Guazzi, M. Pulmonary hypertension in left heart disease / M. Guazzi, N. Galie // *Eur. Respir. Rev.* — 2012. — Vol. 21. — P. 338–346.
78. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock / I. Inglessis, J.T. Shin, J.J. Lepore, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* — 2004. — Vol. 44, N 4. — P. 793–798.
79. Hoeper, M.M. Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure / M.M. Hoeper, J. Granton // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 184. — P. 1114–1124.
80. Impact of preoperative pulmonary arterial hypertension on early and late outcomes in patients undergoing valve surgery for rheumatic heart disease / D.P. Borde, B. Asegaonkar, S. Khade [et al.] // *Indian J Anaesth.* — 2018. — Vol. 62, N 12. — P. 963–971.
81. Impact of pulmonary hypertension on mortality after operation for isolated aortic valve stenosis / A. Miceli, E. Varone, D. Gilmanov [et al.] // *Int J Cardiol.* — 2013. — Vol. 168, N 4. — P. 3556–3559.
82. In acute lung injury inhaled nitric oxide improves ventilation-perfusion matching, pulmonary vascular mechanics, transpulmonary vascular efficiency / N.D. Hillman,

- J.N. Meliones, D.R. Black [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. — 1995. — Vol. 110. — P. 593–600.
83. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure / S. Ghio, A. Gavazzi, C. Campana [et al.] // JACC. — 2001. — Vol. 37. — P. 183–188.
 84. Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxide synthase / A.K. Nussler, T.R. Billiar // J. Leukocyte. Biol. — 1993. — Vol. 54. — P. 171–178.
 85. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide / S. Lundin, H. Mang, M. Smithies [et al.] // Intensive Care Med. — 1999. — Vol. 25. — P. 911–919.
 86. Inhaled nitric oxide and the risk of renal dysfunction in patients with acute respiratory distress syndrome: a propensity-matched cohort study / S.Y. Ruan, H.Y. Wu, H.H. Lin [et al.] // Crit Care. — 2016. — Vol. 20, N 1. — P. 389.
 87. Inhaled nitric oxide for children with congenital heart disease and pulmonary hypertension / R.D. Curran, C. Mavroudis, C.L. Backer [et al.] // Ann Thorac Surg. — 1995. — Vol. 60, N6. — P. 1765–71.
 88. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome / R. Rossaint, K.J. Falke, F. Lopez [et al.] // N Engl J Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 399–405.
 89. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome with and without septic shock requiring norepinephrine administration: a dose-response study / E. Mourgeon, L. Puybasset, J.D. Law-Koune [et al.] // Crit Care. — 1997. — Vol. 1, № 1. — P.25–39.
 90. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: A pilot randomized controlled study / E. Troncy, J.P. Collet, S. Shapiro [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. — 1998. — Vol. 157. — P. 1483–1488.
 91. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Lowdoseinhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial / R.W. Taylor, J.L. Zimmerman, R.P. Dellinger [et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 291, N 13. — P.1603–1609.

92. Inhaled nitric oxide increases coronary artery patency after thrombolysis / Adrie C, Bloch KD, P.R. Moreno [et al.] // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94. — P. 1919–1926.
93. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure / E.A. Bocchi, F. Bacal, J.O. Auler [et al.] // *Am J Cardiol*. — 1994. — Vol. 74. — P. 70–72.
94. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary transvascular albumin flux in patients with acute lung injury / A. Benzing, P. Brautigam, K. Geiger [et al.] // *Anesthesiology*. — 1995. — Vol. 83. — P. 1153–1161.
95. Inhaled nitric oxide therapy was not associated with postoperative acute kidney injury in patients undergoing lung transplantation: A retrospective pilot study / H.S. Ri, H.J. Son, H.B. Oh [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2018. — Vol. 97, N 22. — P. e10915.
96. Inhaled nitric oxide. A bronchodilator in mild asthmatics with methacholine-induced bronchospasm / R.M. Kacmarek, R. Ripple, B.A. Cockrill [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. — 1996. — Vol. 153. — P. 128–135.
97. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction / C. Frostell, M.D. Fratacci, J.C. Wain [et al.] // *Circulation*. — 1991. — Vol. 83. — P. 2038–2047.
98. Inhaled NO and sildenafil combination in cardiac surgery patients with out-of-proportion pulmonary hypertension: acute effects on postoperative gas exchange and hemodynamics / D. Matamis, S. Pampori, A. Papathanasiou [et al.] // *Circ Heart Fail*. — 2012. — Vol. 5, N 1. — P. 47–53.
99. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement / K. Fattouch, F. Sbraga, G. Bianco [et al.] // *J Card Surg*. 2005. — Vol. 20. — P. 171–176.
100. Kalra, P.R. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? / P.R. Kalra, J.C. Moon, A.J. Coats // *Int J Cardiol*. — 2002. — Vol. 85. — P. 195–97.

101. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase: friend and foe / S.J. Klebanoff // J. Leukocyte Biol. — 2005. — Vol. 77, N 1. — P. 529–557.
102. L-Arginine pathway in the sepsis syndrome / J. Lorente, I. Landin, R. de Pablo, E. Renes // Crit. Care Med. — 1993. — Vol. 12. — P. 1287–1295.
103. Life-Threatening Extreme Methemoglobinemia during Standard Dose Nitric Oxide Therapy / R. Centorrino, S. Shankar-Aguilera, S. Foligno, D. De Luca // Neonatology. 2019. — Vol. 116, N 3. — P. 295–298.
104. Listing criteria for heart transplantation: International society for heart and lung transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates — 2006 / M. Mehra, J. Kobashigawa, R. Starling [et al.] // J Heart Lung Transplant. — 2006. — Vol. 25. — P. 1024–1042.
105. Low-dose inhaled nitric oxide in acutely burned children with profound respiratory failure / R.L. Sheridan, W.M. Zapol, R.H. Ritz, R.G. Tompkins // Surgery. — 1999. — Vol. 126. — P. 856–862.
106. McGinn, K. A Comparison of Inhaled Nitric Oxide Versus Inhaled Epoprostenol for Acute Pulmonary Hypertension Following Cardiac Surgery / K. McGinn, M. Reichert // Ann Pharmacother. — 2016. — Vol. 50, N 1. — P. 22–26.
107. McKay, C.A. Toxin-induced respiratory distress / C.A. McKay // Emerg Med Clin North Am. — 2014. — Vol. 32(1. — P. 127–147.
108. Methemoglobin formation in children with congenital heart disease treated with inhaled nitric oxide after cardiac surgery / M.M. Hermon, G. Burda, J. Golej [et al.] // Intensive Care Med. — 2003. — Vol. 29, N 3. — P. 447–452.
109. Methemoglobinemia in the Operating Room and Intensive Care Unit: Early Recognition / J.N. Cefalu, T.V. Joshi, M.J. Spalitta [et al.] // Pathophysiology, and Management. Adv Ther. — 2020. — Vol. 37(5. — P. 1714–1723.
110. Miller, W.L. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure / W.L. Miller, D.E. Grill, B.A. Borlaug // JACC Heart Fail. — 2013. — Vol. 1. — P. 290–299.

111. Mitral valve replacement in severe pulmonary arterial hypertension / M. Mubeen, A.K. Singh, S.K. Agarwal [et al.] // Asian Cardiovasc Thorac Ann. — 2008. — Vol. 16, N 1. — P. 37–42.
112. Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase / P.A. Marsden, K.T. Schappen, H.S. Chen [et al.] // FEBS Lett. — 1992. — Vol. 307. — P. 287–293.
113. Naeije, R. Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series) / R. Naeije, S. Brimiouille, L. Dewachter // Pulm. Circ. — 2014. — Vol. 4. — P. 395–406.
114. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / S. Sardo, E.A. Osawa, G. Finco [et al.] // J Cardiothorac Vasc Anesth. — 2018. — Vol. 32. — P. 2512–2519.
115. Nitric oxide inhalation decreases pulmonary artery remodeling in the injured lungs of rat pups / J.D.Jr. Roberts, J.D. Chiche, J. Weimann [et al.] // Circ Res. — 2000. — Vol. 87. — P. 140–145.
116. Nitric oxide to combat pulmonary hypertension in an infant following heart surgery for septum defect / B.J. Gesink van der Ueer, M.G. Hazekamp, B. Stolk, W.A. Helbing // Ned Tijdschr Geneesk. — 1994. — Vol. 138. — P. 2502–2506.
117. Norman, V. Nitrogen oxides in tobacco smoke / V. Norman, C.H. Keith // Nature. — 1965. — Vol. 205. — P. 915–917.
118. Packer, M. Multicentre, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure — results of the REACH-1 trial / M. Packer // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 1–3.
119. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands. Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005 / R.L. van Loon, M.T. Roefthoof, H.L. Hillege [et al.] // Circulation. — 2011. — Vol. 124. — P. 1755–1764.
120. Pektas, A. An epidemiological study of paediatric pulmonary hypertension in Turkey / A. Pektas, B.M. Pektas, S. Kula // Cardiol Young. — 2016. — Vol. 26. — P. 693–697.

121. Persistent pulmonary hypertension after mitral valve surgery: does surgical procedure affect outcome? / M.C. Walls, N. Cimino, S.F. Bolling, D.S. Bach // *J Heart Valve Dis.* — 2008. — Vol. 17, N 1. — P. 1–9.
122. Positive end-expiratory pressure and response to inhaled nitric oxide: changing non responders to responders / J.A. Johannigman, K. Jr. Davis, R.S. Campbell [et al.] // *Surgery.* — 2000. — Vol. 127, № 4. — P. 390–394.
123. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction / C.C. Leung, V. Moondra, E. Catherwood, B.W. Andrus // *Am J Cardiol.* — 2010. — Vol. 106. — P. 284–286.
124. Producing nitric oxide by pulsed electrical discharge in air for portable inhalation therapy / B. Yu, S. Muenster, A.H. Blaesi [et al.] // *Sci Transl Med.* — 2015. — Vol. 294, N 7. — P. 294ra107.
125. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation / L.M. Bigatello, W.E. Hurford, R.M. Kacmarek [et al.] // *Anesthesiology.* — 1994. — Vol. 80, № 4. — P.761–770.
126. Pryor, W.A. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide / W.A. Pryor, G.L. Squadrito // *Am J Physiol.* — 1995. — Vol. 268. — P. L699–L722.
127. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population / L. Li, S. Jick, S. Breitenstein [et al.] // *Pulm Circ.* — 2017. — Vol. 7. — P. 126–136.
128. Pulmonary hypertension and elevated transpulmonary gradient in patients with mitral stenosis / S.A. Hart, R.A. Krasuski, A. Wang [et al.] // *J Heart Valve Dis.* — 2010. — Vol. 19, N 6. — P. 708–715.
129. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis / Y. Kimura, J.E. Weiss, K.L. Haroldson [et al.] // *Arthritis Care Res.* — 2013. — Vol. 65. — P. 745–752.

130. Raut, M.S. Inhaled nitric oxide, methemoglobinemia, and route of delivery / M.S. Raut, A. Maheshwari // Saudi J Anaesth. — 2017. — Vol. 11, N 3. — P. 364.
131. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure / F. Haddad, R. Doyle, D.J. Murphy [et al.] // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 1717–1731.
132. Rossaint, R. Inhalation of nitric oxide — a new approach in severe ARDS / R. Rossaint, H. Gerlach, K.J. Falke // Eur. J. Anaesthesiol. — 1994. — Vol. 11, № 1. — P.43–51.
133. Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome / U. Kaisers, T. Busch, M. Deja [et al.] // Crit Care Med. — 2003. — Vol. 31. — P. S337–S342.
134. Simonneau, G. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau, D. Montani, D.S. Celermajer // Eur Respir J. — 2019. — Vol. 53. — P. 1801913.
135. Starr, I. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the RV of the dog, with discussion of the relation between clinical congestive heart failure and heart disease / I. Starr, W.A. Jeffers, R.H. Meade // Am. Heart J. — 1943. — Vol. 26. — P. 291–301.
136. Steudel, W. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications / W. Steudel, W.E. Hurford, W.M. Zapol // Anesthesiology. — 1999. — Vol. 91. — P. 1090–1121.
137. Stresemann, E. The acute effects of 5 ppm NO₂ on the resistance of the human respiratory tract to breathing / E. Stresemann, G. Von Nieding // Staub. — 1980. — Vol. 30. — P. 259–260.
138. Subclinical pulmonary hypertension in childhood systemic lupus erythematosus associated with minor disease manifestations / P. Anuardo, M. Verdier, N.W. Gormezano [et al.] // Pediatr Cardiol. — 2017. — Vol. 38. — P. 234–239.
139. Successful treatment of pulmonary injury after nitrogen oxide exposure with corticosteroid therapy: A case report and review of the literature / Y. Kido,

- A. Mitani, H. Isago [et al.] // *Respir Med Case Rep.* — 2017. — Vol. 20. — P. 107–110.
140. The Pathophysiology of Nitrogen Dioxide During Inhaled Nitric Oxide Therapy / P.C. Petit, D.H. Fine, G.B. Vásquez [et al.] // *ASAIO J.* — 2017. — Vol. 63, N 1. — P. 7–13.
141. The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation / T. Van der Bom, B.J. Bouma, F.J. Meijboom [et al.] // *Am Heart J.* — 2012. — Vol. 164, №4. — P. 568–575.
142. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: I. Anatomy, physiology, and assessment / F. Haddad, P. Couture, C. Tousignant [et al.] // *Anesth Analg.* — 2009. — Vol. 108. — P. 407–421.
143. The toxicology of inhaled nitric oxide / B. Weinberger, D.L. Laskin, D.E. Heck, J.D. Laskin // *Toxicol. Sci.* — 2001. — Vol. 59, N. 1. — P. 5–16.
144. Upregulation of nitric oxide synthase in mice with severe hypoxia-induced pulmonary hypertension / K.A. Fagan, B. Morrissey, B.W Fouty [et al.] // *Respir Res.* — 2001. — Vol. 2, N 5. — P. 306–313.
145. Vieillard-Baron, A. Acute cor pulmonale in ARDS / A. Vieillard-Baron, L.C. Price, M.A. Matthay // *Intensive Care Med.* — 2013. — Vol. 39. — P. 1836–1838.
146. Villar, J. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? / J. Villar, D. Sulemanji, R. Kacmarek // *Curr Opin Crit Care.* — 2014. — Vol. 20. — P. 3–9.
147. Voelkel, N. The right ventricle in health and disease / N. Voelkel, D. Schranz. — New York : Springer Science Media, 2015. — 488 p.
148. Wagner, F. Monitoring and Management of Right Ventricular Function following Cardiac Transplantation / F. Wagner // *Transplantations mediz.* — 2011. — Vol. 23. — P. 169–176.
149. Zamora, R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases / R. Zamora, V. Vodovotz, T.R. Billiar // *Molec. Med.* — 2000. — Vol. 6, N 5. — P. 347–373.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 2.1 - Схема отбора и включения пациентов в исследование.

Рисунок 2.2 – Аппарат АИТ-NO-01.

Рисунок 2.3 – Блок мониторинга аппарата АИТ-NO-01.

Рисунок 2.4 – Устройство NOXBOX Mobile.

Рисунок 2.5 – Схема включения детей в группу клинического исследования.

Рисунок 3.1 - Снижение легочного сосудистого сопротивления при ингаляции NO с применением метода синтеза из атмосферного воздуха (аппарат АИТ-NO-01) и метода подачи NO из баллонов.

Рисунок 3.2 - Снижение среднего давления в легочной артерии при ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 и при использовании устройства для подачи NO из баллонов.

Рисунок 3.3 – Динамика легочного сосудистого сопротивления на фоне ингаляции NO с применением метода синтеза из атмосферного воздуха и метода подачи NO из баллонов.

Рисунок 3.4 – Динамика индекса ударного объема на фоне ингаляции NO с применением метода синтеза из атмосферного воздуха и метода подачи NO из баллонов.

Рисунок 3.5 – Потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке (доля пациентов, получавших такую терапию) при ингаляции оксида азота, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха и методом подачи из баллонов.

Рисунок 3.6 – Динамика среднего давления в легочной артерии на фоне ингаляции NO с применением метода синтеза из атмосферного воздуха и метода подачи NO из баллонов.

Рисунок 3.7 – Продолжительность ИВЛ/ВВЛ от момента начала использования ингаляционной терапии NO у пациентов исследуемых групп.

Рисунок 3.8 - При использовании аппарата АИТ-NO-01 и при методе подачи NO из баллонов у детей значительно снижалось систолическое давление в легочной артерии.

Рисунок 3.9 – Динамика систолического давления в легочной артерии у детей на фоне ингаляции NO с применением метода синтеза из атмосферного воздуха и метода подачи NO из баллонов.

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 2.1 – Данные о взрослых пациентах, включенных в исследование.

Таблица 2.2 – Данные о новорожденных и детях, включенных в исследование.

Таблица 3.1 - Данные об исходном состоянии взрослых пациентов, включенных в группы исследования.

Таблица 3.2 - Изменения показателей гемодинамики малого круга кровообращения на фоне ингаляции оксида азота у взрослых пациентов.

Таблица 3.3 – Распределение наблюдений в соответствии со степенью снижения легочного сосудистого сопротивления через один час ингаляции NO в исследуемых группах.

Таблица 3.4 - Изменения показателей гемодинамики малого круга кровообращения на протяжении 24 часов ингаляции оксида азота у взрослых пациентов.

Таблица 3.5 – Изменения показателей гемодинамики большого круга кровообращения на фоне ингаляции оксида азота у взрослых пациентов.

Таблица 3.6 – Изменения показателей гемодинамики большого круга кровообращения на протяжении 24 часов ингаляции оксида азота у взрослых пациентов.

Таблица 3.7 - Динамика показателей газообмена и доставки кислорода через 1 час после начала ингаляции оксида азота у взрослых пациентов исследуемых групп.

Таблица 3.8 – Клинические показатели течения раннего послеоперационного периода у пациентов исследуемых групп.

Таблица 3.9 – Содержание диоксида азота (ppm) в дыхательной смеси взрослых пациентов на этапах исследования.

Таблица 3.10 – Концентрация метгемоглобина в крови взрослых пациентов на этапах исследования.

Таблица 3.11 – Данные о побочных эффектах терапии NO у взрослых пациентов исследуемых групп.

Таблица 3.12 - Данные об исходных антропометрических характеристиках и показателях состояния малого круга кровообращения детей, включенных в группы исследования.

Таблица 3.13 – Изменения показателей гемодинамики у детей на фоне ингаляции оксида азота.

Таблица 3.14 – Изменения показателей газообмена и доставки кислорода у детей на фоне ингаляции оксида азота.

Таблица 3.15 - Изменения показателей гемодинамики, газообмена и доставки кислорода у детей на протяжении 24 часов ингаляции оксида азота.

Таблица 3.16 – Клинические показатели течения раннего послеоперационного периода у детей исследуемых групп.

Таблица 3.17 – Содержание диоксида азота (ppm) в дыхательной смеси у детей на этапах исследования.

Таблица 3.18 - Данные о содержании метгемоглобина (%) в крови детей при проведении ингаляционной терапии оксидом азота.

Таблица 3.19 – Данные о побочных эффектах терапии NO у детей исследуемых групп.