

## Доставка газообразного оксида азота в экстракорпоральный контур циркуляции: экспериментальные и клинические данные: обзор литературы

В.В. Пичугин<sup>1,3</sup>, А.Е. Баутин<sup>2</sup>, С.Е. Домнин<sup>3</sup>,  
М.В. Рязанов<sup>1,3</sup>, Е.В. Сандалкин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», Нижний Новгород, Россия

### Реферат

**Актуальность.** Обычно газообразный оксид азота (NO) подают пациенту ингаляционно, добавляя во вдыхаемую газовую смесь при самостоятельном дыхании либо подавая в инспираторную часть аппарата искусственной вентиляции легких. При этом считается, что основной точкой его воздействия является легочная сосудистая сеть, где он проявляет расширяющий эффект, таким образом улучшая оксигенацию артериальной крови и снижая давление в легочной артерии. Однако данные последних экспериментально-клинических исследований предполагают, что добавление NO непосредственно в газовую смесь, подаваемую в оксигенатор, позволяет системно доставлять NO в кровоток и тем самым снижать воспалительную реакцию всего организма, вызванную экстракорпоральным контуром (проведением искусственного кровообращения [ИК] или экстракорпоральной мембранной оксигенации [ЭКМО]). **Материалы и методы.** Поиск публикаций производился в электронных базах данных PubMed, EMBASE. Дата последнего поискового запроса — 30.12.2020. Поисковый запрос включал следующие слова: «nitric oxide» и «artificial circulation» или «ECMO». Для включения в обзор были отобраны только рандомизированные контролируемые слепые исследования, выполненные в эксперименте и клинике. **Результаты.** В статье проводится анализ данных последних исследований, связанных с доставкой газообразного NO в экстракорпоральный контур, среди которых рассматриваются вопросы как доставки NO в линию ИК, так и си-

## Delivery of Gaseous Nitric Oxide to the Extracorporeal Circulation Circuit: Experimental and Clinical Data: a review

V.V. Pichugin<sup>1,3</sup>, A.E. Bautin<sup>2</sup>, S.E. Domnin<sup>3</sup>,  
M.V. Ryazanov<sup>1,3</sup>, E.V. Sandalkin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Specialized Cardiac Surgical Clinical Hospital, Nizhniy Novgorod, Russia

### Abstract

**Introduction.** Usually, gaseous nitric oxide (NO) is supplied to the patient by inhalation, adding to the inhaled gas mixture during spontaneous breathing, or supplying it to the inspiratory part of the ventilator. It is believed that the main point of its action is the pulmonary vasculature, where it exhibits an expanding effect, thus improving the oxygenation of arterial blood and reducing the pulmonary artery pressure. However, data from recent experimental clinical studies suggest that the addition of NO directly to the gas mixture supplied to the oxygenator makes it possible to systemically deliver NO into the bloodstream and, thereby, reduce the inflammatory response of the whole body caused by the extracorporeal circuit (cardiopulmonary bypass [CPB] or extracorporeal membrane oxygenation [ECMO]). **Materials and methods.** The search for publications was carried out in electronic databases PubMed, EMBASE. The last search term was December 30, 2020. The search term included the following words: "nitric oxide" and "artificial circulation" or "ECMO". Only experimental and clinical randomized controlled blinded studies were selected for inclusion in the review. **Results.** The article analyzes data from recent studies related to the delivery of gaseous NO to the extracorporeal circuit, among which the issues of both NO delivery into the cardiopulmonary bypass line and the systemic and organ effects of nitric oxide delivered to the circuit are considered. The cardioprotective and anti-inflammatory effects of NO supplied to the extracorporeal circulation are considered in detail, as well as its effect on the lungs and kidneys. **Conclusions.** Further new randomized trials are needed to determine the place of the technology for supplying gaseous nitric oxide to the line of heart-lung machines or ECMO in modern cardiac surgery.



стенные и органые эффекты доставляемого в контур циркуляции NO. Подробно рассмотрены кардиопротекторные и противовоспалительные эффекты подаваемого в контур экстракорпоральной циркуляции NO, так же как и его влияние на легкие и почки. **Заключение.** Необходимо дальнейшее проведение новых рандомизированных исследований, позволяющих определить место технологии подачи газообразного NO в линию аппаратов ИК или ЭКМО в современной кардиохирургии.

**Ключевые слова:** оксид азота, искусственное кровообращение, доставка в контур, эффекты оксида азота

✉ Для корреспонденции: Владимир Викторович Пичугин — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия; e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru

✉ Для цитирования: Пичугин В.В., Баутин А.Е., Домнин С.Е., Рязанов М.В., Сандалкин Е.В. Доставка газообразного оксида азота в экстракорпоральный контур циркуляции: экспериментальные и клинические данные: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;3:108–116. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-108-116

✉ Поступила: 26.04.2021

✉ Принята к печати: 04.09.2021

**Keywords:** nitric oxide, artificial circulation, pulmonary hypertension, pulmonaruy artery pressure, Cardiopulmonary Bypass, Extracorporeal Circulation

✉ For correspondence: Vladimir V. Pichugin — Dr. Med. Sci., Professor, Specialized Cardiac Surgical Clinical Hospital, Nizhniy Novgorod, Russia; e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru

✉ For citation: V.V. Pichugin, A.E. Bautin, S.E. Domnin, M.V. Ryazanov, E.V. Sandalkin. Delivery of gaseous nitric oxide to the extracorporeal circulation circuit: experimental and clinical data: a review. Annals of Critical Care. 2021;3:108–116. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-108-116

✉ Received: 26.04.2021

✉ Accepted: 04.09.2021

DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-108-116

## Введение

Газообразный оксид азота (NO) обычно подают пациенту ингаляционно, добавляя во вдыхаемую газовую смесь при самостоятельном дыхании либо подавая в инспираторную часть аппарата искусственной вентиляции легких. При этом считается, что основной точкой его воздействия является легочная сосудистая сеть, где он проявляет расширяющий эффект, таким образом улучшая оксигенацию артериальной крови и снижая давление в легочной артерии. Однако данные последних экспериментально-клинических исследований предполагают, что добавление NO непосредственно в газовую смесь, подаваемую в оксигенатор, позволяет системно доставлять NO в кровоток и тем самым снижать системную воспалительную реакцию, вызванную экстракорпоральным контуром (проведением искусственного кровообращения [ИК], экстракорпоральной мембранной оксигенации [ЭКМО]).

## Материалы и методы

### Источники данных и стратегия поиска

Поиск публикаций производился в электронных базах данных PubMed, EMBASE тремя рецензентами независимо друг от друга. Дата последнего поискового запроса — 30.12.2020. Поисковый запрос включал следующие слова: «nitric oxide» и «artificial circulation» или «ЕСМО». Для включения в обзор были отобраны только рандомизированные контролируемые слепые исследования, выполненные в эксперименте и клинике. Во всех найденных исследованиях была изучена библиография с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее публикаций. Были тщательно изучены названия и краткое содержание исследований, чтобы удалить возможные дублирующиеся результаты, которые были идентифицированы при поиске в различных базах данных.

## Этапы исследования

Оценка соответствия исследований критериям включения проводилась в три этапа: сначала на основе заголовка, затем на основе аннотации и, наконец, на основе полного текста статьи.

## Критерии выбора исследований

Критериями включения в обзор были:

- дизайн исследования — рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), т. к. они имеют низкую вероятность возникновения системной ошибки;
- исследования, в которых использовалась подача газообразного NO в экстракорпоральный контур;
- исследования, выполненные в эксперименте;
- исследования, выполненные на людях;
- исследования, выполненные на популяции больных кардиохирургического профиля.

Критерии исключения:

- исследования, в которых газообразный NO вводился ингаляционным путем в легкие;
- исследования, в которых использовалось сочетанное введение NO с другими препаратами.

## Извлечение данных и оценка качества

Данные публикаций, отвечающих критериям включения и исключения, были извлечены двумя рецензентами в соответствии с заранее определенными критериями. Нас интересовали данные, касающиеся, во-первых, системных и органных эффектов доставляемого в контур циркуляции NO; во-вторых — технические проблемы доставки NO в линию ИК или контур ЭКМО.

В ходе работы рецензенты также оценивали метод рандомизации; степень ослепления пациентов, медицинского персонала и исследователей; наличие и полноту представленных авторами данных о результатах.

## Выбор исследований

Мы детально изучили 34 полнотекстовые публикации, которые соответствовали критериям включения, они составляют основу данного обзора.

Изучив данные последних исследований, связанных с доставкой газообразного NO в экстракорпоральный контур, мы выделили две группы вопросов: первая — системные и органные эффекты доставляемого в контур циркуляции NO; вторая — технические проблемы доставки NO в линию ИК.

### *Системные и органные эффекты доставляемого в контур циркуляции оксида азота*

**Кардиопротекторный эффект.** Число клинических исследований кардиопротекторного эффекта NO, по-

даваемого в контур экстракорпоральной циркуляции, в настоящее время крайне мало [1–5]. Первая публикация об успешном применении NO, подаваемого в контур аппарата искусственного кровообращения (АИК), была сделана Gianetti J. et al. (2004) [2]. Авторы исследовали влияние ингаляционного NO (20 ppm), назначаемого в течение 8 ч во время и после ИК. В исследование были включены 29 пациентов, которым выполнены операции протезирования аортального клапана в сочетании с аортокоронарным шунтированием. Больные были рандомизированы на две группы: пациенты 1-й группы ( $n = 14$ ) получали NO (20 ppm), больным 2-й группы ( $n = 15$ ) какой-либо дополнительной терапии не проводилось. Образцы крови для определения общей креатинкиназы, сердечного изофермента, изменяющегося при повреждении клеток миокарда (МВ-фракции креатинкиназы), и тропонина I исследовали через 4, 12, 24 и 48 ч после операции. Кроме того, авторы измеряли в периперационных образцах крови содержание циркулирующих продуктов NO и мозгового натрийуретического пептида. Растворимый Р-селектин анализировали в образцах крови, взятых из коронарного синуса до и после снятия зажима с аорты. У пациентов, получавших NO, были значимо ниже площадь под кривой МВ-фракции креатинкиназы ( $p \leq 0,03$ ), общее содержание креатинкиназы ( $p \leq 0,04$ ) и уровень тропонина I ( $p \leq 0,04$ ). Более того, в той же группе авторы отметили ослабленное высвобождение Р-селектина и мозгового натрийуретического пептида ( $p \leq 0,01$  и  $p \leq 0,05$  соответственно). Введение NO в контур ИК значимо повышало уровень метаболитов NO ( $p \leq 0,01$ ). Авторы сделали вывод о том, что NO, подаваемый в контур ИК в низкой концентрации, способен снижать высвобождение маркеров повреждения миокарда и противодействовать развитию субклинической левожелудочковой дисфункции во время и сразу после ИК. Выявленная исследователями «улучшенная» защита миокарда, по их мнению, может быть частично опосредована противовоспалительными свойствами NO.

В проспективном рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании Cheschia P.A. et al. (2013) [3] дети, перенесшие операцию радикальной коррекции тетрады Фалло, получали либо газообразный NO, вводимый в мембранный оксигенатор АИК (20 ppm), либо стандартную кислородно-воздушную смесь (плацебо). Всего в исследовании участвовали 16 детей, которые были рандомизированы на две равные группы. Не было отмечено различий по возрасту, времени пережатия аорты, ИК или содержания метгемоглобина между двумя группами. Группа, получавшая газообразный NO, имела значительно сокращенное время послеоперационной искусственной вентиляции легких ( $8,4 \pm 7,6$  vs  $16,3 \pm 6,5$  ч;  $p < 0,05$ ) и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии ( $53,8 \pm 19,7$  vs  $79,4 \pm 37,7$  ч;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой плацебо. У пациентов исследуемой группы

был отмечен статистически значимый более низкий уровень тропонина через 12, 24 и 48 ч ( $p < 0,05$ ) и более низкий уровень натрийуретического пептида В-типа через 12 и 24 ч после операции ( $p < 0,05$ ). Была обнаружена тенденция к снижению положительного баланса жидкости при значительно меньшем применении мочегонных средств. Пациенты группы исследования имели более высокий уровень среднего гемоглобина через 48 ч при отсутствии различий в послеоперационной кровопотере по дренажам, переливании эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы, количестве тромбоцитов, протромбиновом/частичном тромбопластиновом времени в первые 48 ч. Авторы сделали вывод о том, что подача газообразного NO в контур ИК у детей, перенесших операцию на сердце, приводит к «улучшенной» защите миокарда, улучшению баланса жидкости и улучшению курса послеоперационной интенсивной терапии.

Другое большое РКИ с целью изучения клинических эффектов введения газообразного NO в схему ИК у детей было проведено James Ch. et al. (2016) [4]. Дети были рандомизированы на две группы: 1-я группа (101 пациент) получала 20 ppm NO в линию доставки газа в оксигенатор АИК, во 2-й (контрольной, 97 детей) — применяли стандартный протокол проведения ИК. В результате исследования было показано, что частота развития синдрома низкого сердечного выброса в исследуемой группе была достоверно ниже (15 vs 31 %,  $p = 0,007$ ). Этот эффект был наиболее выраженным у детей в возрасте до 6 недель (20 vs 52 %,  $p = 0,012$ ) и у детей в возрасте от 6 недель до 2 лет (6 vs 24 %,  $p = 0,026$ ). Кроме этого, было отмечено значительное укорочение продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии (43 vs 84 ч,  $p = 0,031$ ). В группе введения NO в контур ИК синдром низкого сердечного выброса был менее частым после более сложных операций (17 vs 48 %,  $p = 0,018$ ), также в этой группе реже применялось ЭКМО (1 vs 8 %,  $p = 0,014$ ). Авторами делается вывод, что доставка NO в газовый поток оксигенатора во время педиатрического ИК в разной степени снижала частоту возникновения синдрома низкого сердечного выброса в зависимости от возрастной группы и сложности операции.

В России исследование эффективности подаваемого в контур ИК NO в клинических условиях впервые проведено специалистами из Томска [5]. В проспективное рандомизированное исследование было включено 60 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым были проведены операции на коронарных артериях в условиях ИК. Пациентов распределяли случайным образом в соответствии со стандартным или модифицированным протоколом ИК, согласно которому газообразный NO (40 ppm) добавляли в контур ИК. Первичной конечной точкой было измерение сердечного тропонина I (сTnI). Вторичные конечные точки состояли в измерениях креатинкиназы (СК-МВ) и вазоактивного

инотропного индекса (VIS). В результате проведенных исследований было показано, что газообразный NO, доставленный в контур ИК, оказывал кардиопротективный эффект. Уровень сTnI был значительно ниже в группе, получавшей NO, по сравнению с контрольной группой через 6 ч после операции:  $1,79 \pm 0,39$  vs  $2,41 \pm 0,55$  нг/мл соответственно ( $p = 0,001$ ). Значение СК-МВ было значительно ниже в группе, получавшей NO, по сравнению с контрольной группой через 24 ч после операции:  $47,69 \pm 7,08$  vs  $62,25 \pm 9,78$  Ед/л соответственно ( $p = 0,001$ ); VIS был значительно ниже в группе, получавшей NO, через 6 ч после вмешательства. Авторами был сделан вывод о том, что подача газообразного NO в контур ИК во время операций коронарного шунтирования оказывала кардиозащитное действие и была связана с более низкими уровнями VIS и кардиоспецифических маркеров (сTnI и СК-МВ).

**Противовоспалительный эффект.** NO является эндогенным противовоспалительным медиатором [6] и необходим для регулирования функции эндотелия и микрососудистого воспаления [7]. К сожалению, значимых клинических исследований эффективности противовоспалительного воздействия NO при его подаче в экстракорпоральный контур при ИК не проводилось. Анонсированное в 2019 г. крупное клиническое исследование в Австралии и Новой Зеландии [8], проводимое у детей при коррекции врожденных пороков сердца, в настоящее время не закончено. Данные же последних экспериментальных исследований убедительно свидетельствуют о том, что подаваемый в экстракорпоральный контур NO оказывает противовоспалительное действие. В экспериментальном исследовании [9] было показано, что уровни интерлейкина-8 (IL-8) и процент нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости значительно повышаются после ИК, а концентрации нитритов и нитратов (NOx) значительно снижаются. Подача газообразного NO снижала концентрацию IL-8 и ослабляла нарастание содержания нейтрофилов. Авторами было сделано заключение, что продукция NOx снижается после ИК и что NO действует как противовоспалительный агент, уменьшая количество нейтрофилов и их основного хемоаттрактанта IL-8. NO также увеличивает апоптоз клеток в легких при воспалении, что может частично объяснять его противовоспалительный эффект.

В исследовании Toomasian J.M. et al. (2020) было показано, что NO ослабляет провоспалительное действие воздуха при экстракорпоральном кровообращении [10]. Известно, что системная воспалительная реакция, которая может способствовать развитию послеоперационных осложнений, связана с контактом воздуха и крови из экстракорпорального контура. Модулирующие эффекты дополнительной подачи NO к поступающей в мембранный оксигенатор стандартной кислородно-воздушной смеси изучали на модели индуцированного воздухом воспаления. Здоровых свиней поддер-



живали путем частичного сердечно-легочного обхода в четырех различных условиях испытаний: группа 1 — без воздействия воздуха, группа 2 — только воздух, группа 3 — воздух + 50 ppm NO и группа 4 — воздух + 500 ppm NO. Газ NO подавался в кислородно-воздушную линию мембранного оксигенатора. Полученные результаты свидетельствовали об активации тромбоцитов и лейкоцитов в группе с изолированной подачей воздуха. Добавление NO значительно ослабляло воспалительную реакцию, создаваемую границей раздела воздух/кровь.

В другом исследовании [11] были изучены эффекты NO, добавленного к продувочному газу экстракорпорального контура, на неонатальной модели овец. Восемь ягнят (возраст  $9,6 \pm 1,9$  дня) канюлировали через сосуды шеи и проводили артериовенозную ЭКМО без помпы с ограничением кровотока до 100 мл/мин в течение 72 ч. Все животные были гепаринизированы, одна подгруппа ( $n = 4$ ) была контрольной, другая ( $n = 4$ ) — дополнительно получала NO в продувочном газе в концентрации 200 ppm. Авторы не наблюдали побочных эффектов от введения NO, уровень метгемоглобина оставался неизменным. В ходе исследования количество тромбоцитов значительно снизилось у всех животных, однако среднее количество было выше в группе, получавшей NO, и это различие было статистически значимым через 24 ч ( $62 \pm 3$  vs  $32 \pm 7$  % от исходного уровня,  $p < 0,01$ ). Аналогичным образом средние уровни  $\beta$ -тромбоглобулина, маркера активации тромбоцитов, в плазме были ниже в группе, получавшей NO, и это различие также было значимым в 24-часовой временной точке ( $9,5 \pm 2,2$  vs  $19,7 \pm 6,5$  пг/мл/10 тромбоцитов,  $p < 0,05$ ). Исследователи пришли к выводу, что 200 ppm NO можно безопасно добавлять в продувочный газ оксигенатора экстракорпорального контура с низким расходом и что это может временно снизить потребление и активацию тромбоцитов.

**Воздействие NO на легкие и почки.** В 2016 г. коллективом авторов из Томска [12] был предложен оригинальный способ защиты легких от ишемического и реперфузионного повреждения во время кардиохирургических вмешательств с ИК, отличающийся тем, что одновременно с кислородно-воздушной смесью в контур экстракорпоральной циркуляции осуществляют подачу NO в дозе 40 ppm сразу после начала и на протяжении всего периода ИК. Результатом данного изобретения является сокращение числа респираторных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных в условиях ИК, снижение финансовых затрат на лечение и улучшение результатов кардиохирургических вмешательств. Воздействие на механизмы метаболической регуляции капиллярного кровотока является патогенетически обоснованным. NO, как локальный медиатор сосудистых реакций, выступает мощным дилататором запирающих артерий с открытием анастомозов между бронхиальными артериями и системой легочной артерии. В результате оксигенированная кровь поступает

к респираторным бронхиолам и альвеолярным ходам легочной паренхимы, улучшается вентиляционно-перфузионное сопряжение, что предотвращает ишемическое и реперфузионное повреждение ацинуса. Способ был использован авторами у 40 пациентов и позволил сохранить механические показатели легких и их оксигенирующую способность на уровне дооперационных значений.

NO — важный гомеостатический медиатор почечной гемодинамики [13]. Дефицит NO подтвержден в различных экспериментальных моделях почечного повреждения, в т. ч. во время ИК. Данные исследований на животных предполагают, что нарушения в выработке эндогенного NO приводят к повреждению почек из-за дисбаланса продукции индуцибельной и эндотелиальной синтазы NO [14]. Обзор основных клинических исследований, посвященных нефропротекторному эффекту NO, сделан Khorashadi M. et al. в 2020 г. [15].

Lei C. et al. (2018) [16] были первой группой, которая выявила нефропротекторный эффект NO в своем РКИ с участием 244 пациентов, перенесших операции по замене клапана сердца в условиях ИК. Особенностью их исследования было введение NO в дозе 80 ppm через газообменник оксигенатора во время ИК, с последующим ингаляционным путем в течение первых 48 ч после операции. Группа больных, получавших NO, характеризовалась снижением частоты послеоперационного острого почечного повреждения (ОПП) и любых серьезных нежелательных явлений со стороны почек в первый год после операции по сравнению с контрольной группой [16].

Вопреки этим результатам, широкий метаанализ (включая исследования пациентов с сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом [ОРДС], а также хирургических пациентов) не показал положительного влияния NO на послеоперационную функцию почек [17]. Вызывает беспокойство, что это же исследование показало, что использование NO было связано с ухудшением функции почек у пациентов с ОРДС [18]. Учитывая эти противоречивые результаты, непонятно, как следует оценивать пользу NO для профилактики ОПП в кардиохирургии.

Метаанализ Hu et al. (2019) рассматривает некоторые из этих несоответствий [19]. Авторы проанализировали 5 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых изучается влияние периоперационной терапии NO на ОПП после кардиохирургических вмешательств. Примечательно, что включенные исследования различаются по двум основным параметрам: времени введения NO и определению ОПП. Из проанализированных двух более ранних исследований терапию NO начинали непосредственно перед отлучением от ИК и определяли ОПП как диурез менее 0,3 мл/кг/ч или потребность в заместительной почечной терапии. Эти последние критерии, вероятно, не позволяют диагностировать частоту клинически значимого ОПП.

В трех более поздних исследованиях (2018–2019) введение NO было инициировано в начале ИК и использовались критерии KDIGO для определения ОПП. Общим результатом явилось то, что периперационная терапия NO значительно снижала риск ОПП после ИК: относительный риск (ОР) 0,76 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,62–0,93;  $p = 0,008$ ). Интересно, что терапия NO показала положительный эффект только в том случае, если ее начинали проводить с началом ИК (ОР 0,71; 95% ДИ 0,54–0,94;  $p = 0,02$ ). Этот результат может означать, что существует ключевое окно, в котором терапия NO может обеспечить защиту почек.

Чтобы интерпретировать свои результаты, авторы подчеркивают роль гемолиза в развитии острой почечной недостаточности после ИК. Красные кровяные тельца расслаиваются, когда они проходят через контур ИК и высвобождают свободный гемоглобин (Hb) в кровоток. Свободный гемоглобин, в свою очередь, улавливает NO, продуцируемый эндотелиальными клетками, истощая уровни плазмы, и в конечном итоге приводит к сужению сосудов и снижению перфузии органов. Кроме того, свободный гемоглобин и побочные продукты его деградации вызывают повреждение клубочков, образуя активные формы кислорода, которые могут непосредственно повреждать клетки канальцев и эндотелий почек [14]. Таким образом, подача экзогенного NO в период ИК может не только защищать перфузию органов, восстанавливать уровни NO, истощенные в результате гемолиза, но также, возможно, непосредственно хелатировать свободный гемоглобин и ослаблять его нефротоксические эффекты. Это контрастирует с ОРДС, при котором нет явного гемолиза. Более того, длительная терапия NO, продолжающаяся несколько дней или даже недель (чаще используется при ОРДС по сравнению с кардиохирургией) [18], была связана с апоптозом канальцев [20] и производством активных форм азота, что приводило к воспалению и повреждению почек.

Выводы, сделанные Hu et al. (2019), сталкиваются с рядом проблем [19]. Во-первых, небольшое количество включенных в анализ исследований дает низкую статистическую мощность. Во-вторых, влияние NO на функцию правого желудочка и венозный застой, тесно связанные с почечной дисфункцией [21, 22], не исследуется в этом метаанализе. Учитывая, что дисфункция правых отделов сердца является нередким событием после ИК и что NO снижает нагрузку на правые отделы сердца, защитные эффекты NO могут быть опосредованы улучшением функции правых отделов сердца.

К сожалению, из включенных исследований только два сообщили гемодинамические данные, относящиеся к функции правого желудочка, и авторы не смогли включить эту критическую конечную точку в свой анализ. Наконец, как обсуждалось выше, вывод о том, что терапия NO не приносит пользы, когда ее начинают только в конце ИК, сильно затрудняется различными определениями ОПП и режимом введения NO (т. е. вдыханием

или через контур ИК). Этот анализ тем не менее важен, т. к. он предполагает, что лучшее определение времени терапии NO и ее эффективности для предотвращения ОПП требует дальнейшего исследования.

В России исследование влияния подаваемого в контур ИК NO в клинических условиях на эффективность предупреждения развития ОПП проведено специалистами из Томска [23]. В проспективное РКИ было включено 96 пациентов с умеренным риском почечных осложнений, перенесших плановую кардиохирургическую операцию с применением ИК. Пациенты случайным образом распределялись на две группы: исследуемую — добавление NO в схему ИК ( $n = 48$ ) и контрольную ( $n = 48$ ). В исследуемой группе NO (40 ppm) вводили в течение всего периода ИК. Первичным исходом была частота ОПП. В результате исследования показано, что добавление NO в контур ИК было связано со значительным снижением частоты развития ОПП (10 [20,8 %] vs 20 случаев [41,6 %] в контрольной группе;  $p = 0,023$ ), был отмечен более высокий средний диурез во время ИК (2,6 vs 1,7 мл/кг/ч;  $p = 0,0002$ ). Средний уровень липокалина, связанного с желатиной нейтрофилов, через 4 ч после операции был значительно ниже в исследуемой группе (1,12 vs 4,62 нг/мл;  $p = 0,005$ ). В исследуемой группе лечения концентрации метаболитов NO были значительно увеличены через 5 минут после наложения зажима на аорту, через 5 минут после снятия зажима, а также в конце операции. Концентрации провоспалительных и противовоспалительных медиаторов и свободного гемоглобина плазмы существенно не различались между двумя группами. Авторами делается вывод, что при плановых кардиохирургических вмешательствах введение в контур ИК NO пациентам с умеренным риском почечных осложнений связано с более низкой частотой возникновения ОПП.

#### **Доставка оксида азота в линию искусственного кровообращения**

В настоящее время за рубежом и в России NO для ингаляций получают химическим синтезом на стационарных станциях. Затем баллоны со смесью поставляются в лечебные учреждения. Подача газообразного NO происходит из баллона, содержащего сертифицированную смесь NO и молекулярного азота ( $N_2$ ) под давлением 100–200 атмосфер. При ингаляционном пути подачи NO в легкие пациента необходимо наличие специальных дозирующих устройств. Газ поступает в специальный смеситель, куда также подводят  $O_2$  и воздух. Смеситель обеспечивает создание смеси с желаемыми значениями  $FiO_2$  и концентрации NO.

Подробное описание способа подачи NO в контур экстракорпоральной циркуляции было представлено Martin Bennett et al. (2018) [24]. Авторами была использована система доставки Ikaria INOmax DSIR Plus (Маллинкродт, Икария, Виктория, Австралия),

которая представляет собой стандартное устройство, используемое для введения NO через инспираторную часть дыхательного контура пациента как в операционной, так и в отделении интенсивной терапии. Была также модифицирована стандартная схема, которая позволила подавать NO в газовую линию оксигенатора. При проведении как ИК, так и ЭКМО NO добавляли в линию доставки газа в дозе 20 частей на миллион (ppm). Стандартная установка для ИК состояла из АИК Maquet HL-30 и теплообменника HCU-30 (Maquet, Hirrlingen, Германия), электронного газового смесителя EGB30-250 (Em-tec, Finning, Германия) и оксигенатора Terumo Fx05 или Fx15 (Terumo Corporation, Токио, Япония), в зависимости от веса пациента. Подача газообразного NO в экстракорпоральный контур осуществлялась следующим образом. В 10 см от электронного газового смесителя и испарителя летучих анестетиков к газовой линии был добавлен NO-инжекторный модуль с целью добавления NO в схему INOmax DSIR. Затем за 5 см до места входа фильтра газовой линии и оксигенатора в газопровод врезался соединитель типа «Люэр» 1/40 3/40 с трехходовым краном. К верхней части трехходового крана была подключена линия отбора проб INOmax DSIR. Эта линия возвращает концентрацию NO в газовой линии обратно в устройство доставки. Затем с помощью контура обратной связи INOmax DSIR повторно регулирует доставленную концентрацию NO в соответствии с дозой, установленной на устройстве. Из возвратной линии непрерывно отбирается проба со скоростью 250 мл/мин. При выборе параметров ИК скорость газовой подачи устанавливается на минимум 3 л/мин, а INOmax DSIR устанавливается на 20 ppm. В результате высокого расхода продувочного газа потребовалось подмешать CO<sub>2</sub> обратно в газовую линию через электронный расходомер, скорость которого определялась встроенным анализатором CO<sub>2</sub> CDI 500 (Terumo Cardiovascular, Анн-Арбор, Мичиган).

Методика, описанная авторами, была подтверждена James et al. (2016) как безопасная и легко контролируемая в ходе РКИ с участием 198 пациентов [25]. В этом исследовании дети были рандомизированы для получения NO в концентрации 20 ppm через газовую фазу оксигенатора АИК или стандартной смеси воздух/кислород. Используя эту технику, авторы не наблюдали побочных эффектов, которые можно было бы приписать модификации схемы или добавлению NO. Средний уровень метгемоглобина (metHb), наблюдаемый в группе NO, составлял 0,6 (0,4–0,8) % по сравнению со значением в контрольной группе 0,3 (0,2–0,4) %;  $p < 0,001$ .

NO окисляет гемоглобин до метгемоглобина (metHb), и в этой форме он не может отдавать кислород тканям. Низкие уровни metHb существуют изначально у людей и составляют менее 2 % [26], а значение более 10 % считается токсичным [27]. Хотя была обнаружена

разница в значениях metHb, это исследование продемонстрировало, что воздействие NO, поступающего через газовую фазу оксигенатора, не приводило к возникновению метгемоглобинемии. Авторами делается заключение, что новый метод подачи NO в оксигенатор выходит за рамки стандартных показаний для использования INOmax DSIR [28]. Согласно результатам одобренного этическими стандартами исследования [25] и исследования Chiletto R. et al. (2018) [29], отсутствие каких-либо выявленных побочных эффектов при использовании вместе с оксигенаторами Terumo Fx и Medos Hiltite дает авторам уверенность в безопасности системы. Отдельным учреждениям необходимо будет проверить другие комбинации оксигенаторов, поскольку в настоящее время их производители не могут прокомментировать эффективность добавления NO в свои устройства.

Авторами другого пилотного исследования [29] описан опыт 30 детей, которым проводили ЭКМО и дополнительно вводили 20 ppm NO в оксигенатор контура ЭКМО. Было показано, что для наличия концентрации NO в 20 ppm общий поток свежего газа не менее 3 л/мин не требуется. При проведении ИК этого легко добиться путем добавления CO<sub>2</sub> непрерывно. Это также можно сделать на ЭКМО у взрослых или более крупных детей, но при работе с маленькими пациентами используются небольшие оксигенаторы и более низкий кровоток (около 500 мл/мин). Ввиду этого поток газа 3 л/мин может привести к высокому давлению на газовой стороне мембраны и, следовательно, возможны утечка газа в кровь и развитие газовой эмболии. Чтобы избежать этой потенциальной проблемы, авторами было решено использовать поток 3 л/мин общего расхода газа (позволяет блоку DSIR контроль NO ppm) и добавить в схему комбинацию низкого расхода и клапан сброса давления в цепь ЭКМО.

Автором отечественного исследования [30] для обеспечения доставки NO в исследуемой группе применялся модифицированный контур доставки газовой смеси АИК. Для этого в магистраль подачи газовой смеси в асептических условиях встраивали дополнительную линию для доставки NO. Коннектор линии доставки NO был максимально приближен к оксигенатору АИК и имел бактериальный фильтр. После достижения расчетной объемной скорости перфузии осуществляли подачу NO в контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 40 ppm. Дозирование NO осуществляли с помощью анализатора PrinterNOX (CareFusion, США).

Предлагаемая модификация контура доставки газовой смеси АИК работает следующим образом: на старте ИК из источника воздушной смеси и источника кислорода через ротаметр со смесителем в газоздушную магистраль подавали газоздушную смесь с расчетным минутным объемом тока воздуха и с заданной врачом FiO<sub>2</sub>. Одновременно начинали подачу NO из

источника NO-смеси. NO через магистраль доставки NO с помощью коннектора с Люэр-переходником попадает в газоздушную магистраль. Объем подачи NO регулировали с помощью низкотоочного ротаметра в зависимости от минутного объема тока воздуха и требуемой  $\text{FiO}_2$ . Полученная смесь воздуха, кислорода и NO проходила через бактериальный фильтр магистрали и поступала в оксигенатор АИК. В течение всего времени проведения ИК осуществляли непрерывный мониторинг фракционной концентрации NO и  $\text{NO}_2$  газоанализатором через магистраль отбора газовых проб.

Таким образом, существующие в настоящее время системы доставки NO в контур экстракорпоральной циркуляции представляют собой достаточно сложную и громоздкую систему, что является отрицательной чертой всех описанных технологий. В настоящее время в нашей стране успешно прошел клинические испытания и получил регистрационное удостоверение аппарат «Тианокс», разработанный сотрудниками НПЦФ РФЯЦ — ВНИИЭФ, который синтезирует NO в газовом разряде из окружающего воздуха непосредственно во время проведения терапии, что позволяет полностью отказаться от использования баллонов и дозирующих устройств и существенно повысить возможности его применения во время ИК. Технология основана на процессе окисления атмосферного азота в неравновесной плазме газового разряда и отличается высокой точностью наработки и стабильным поддержанием концентрации NO в дыхательной смеси [31–34].

## Заключение

Проведенный обзор исследований, выполненных в последние годы, показал эффективность технологии подачи NO в экстракорпоральный контур. При этом имеется значительное число нерешенных проблем, касающихся как оценки эффектов NO, подаваемого в экстракорпоральный контур, так и техники подачи газообразного NO в линию аппаратов искусственного кровообращения или ЭКМО. Необходимо дальнейшее проведение новых рандомизированных исследований, позволяющих определить место данных технологий в современной кардиохирургии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Пичугин В.В., Баутин А.Е., Домнин С.Е., Рязанов М.В., Сандакин Е.В. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

## ORCID авторов

Пичугин В.В. — 0000-0001-7724-0123

Баутин А.Е. — 0000-0001-5031-7637

Домнин С.Е. — 0000-0002-7146-5927

Рязанов М.В. — 0000-0002-5195-3608

Сандакин Е.В. — 0000-0002-4198-6772

## Литература/References

- [1] Пичугин В.В., Сейфетдинов И.Р., Медведев А.П., Домнин С.Е. Ингаляционный оксид азота в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений сердца при операциях с искусственным кровообращением. Медицинский альманах. 2019; 1: 81–7. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-1-81-87 [Pichugin V.V., Seyfedinov I.R., Medvedev A.P., Domnin S.E. Inhaled nitric oxide in the prevention of ischemic and reperfusion injuries of the heart during operations with artificial circulation. Medical almanach, 2019; 1: 81–7. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-1-81-87 (In Russ)]
- [2] Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S., et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 127: 44–50. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2002.08.001
- [3] Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T., et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children — a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013; 146: 530–6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.100
- [4] James Ch., Millar J.C., Horton S., et al. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. Intensive Care Med. 2016; 42(11): 1744–52. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6
- [5] Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K., et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 157(6): 2328–36. e12018. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117
- [6] Hataishi R., Rodrigues A.C., Neilan T.G., et al. Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine model of myocardial ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 291: H379–H384. DOI: 10.1152/ajpheart.01172.2005
- [7] Chello M., Mastroroberto P., Perticone F., et al. Nitric oxide modulation of neutrophil-endothelium interaction: difference between arterial and venous coronary bypass grafts. J Am Coll Cardiol. 1998; 31: 823–6.
- [8] Schlappbach L.J., Horton S.B., Long D.A., et al. Study protocol: NITric oxide during cardiopulmonary bypass to improve Recovery in Infants with Congenital heart defects (NITRIC trial): a randomised controlled trial. BMJ Open. 2019; 9: e026664. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026664
- [9] Kebir D.E., Hubert B., Taha R., et al. Effects of inhaled nitric oxide on inflammation and apoptosis after cardiopulmonary bypass. Chest. 2005; 128(4): 2910–17. DOI: 10.1378/chest.128.4.2910



- [10] Toomasian J.M., Jeakle M.M.P., Langley M.W., et al. Nitric Oxide Attenuates the Inflammatory Effects of Air During Extracorporeal Circulation. *ASAIO J.* 2020; 66(7): 818–24. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001057
- [11] Rossidis A.C., Lawrence K.M., Mejaddam A.Y., et al. The Effects of Nitric Oxide in Oxygenator Sweep Gas During Extracorporeal Circulation in a Neonatal Ovine Model. *ASAIO J.* 2020; 66(6): 671–6. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001047
- [12] Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Подоксенов А.Ю., Кравец Т.В. Патент РФ RU 2 628 643 C1 «Способ защиты легких от ишемического и реперфузионного повреждения во время кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением». [Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Podoksenov A.Yu., Kravets T.V. RF Patent RU 2628643 C1 "Method of protecting the lungs from ischemic and reperfusion injury during cardiac surgery with artificial circulation" (In Russ)]
- [13] Vermeulen Windsant I.C., de Wit N.C.J., Sertorio J.T.C., et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage. *Front Physiol.* 2014; 5: 340. DOI: 10.3389/fphys.2014.00340. eCollection 2014
- [14] Legrand M., Mik E.G., Johannes T., et al. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med.* 2008; 14(7–8): 502–16. DOI: 10.2119/2008-00006.Legrand
- [15] Khorashadi M., Bokoch M.P., Legrand M. Is nitric oxide the forgotten nephroprotective treatment during cardiac surgery? *Ann. Intensive Care.* 2020; 10: 22. DOI: 10.1186/s13613-020-0631-7
- [16] Lei C., Berra L., Rezoagli E., et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198: 1279–87. DOI: 10.1164/rccm.201710-2150OC
- [17] Ruan S.Y., Huang T.M., Wu H.Y., et al. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Crit Care.* 2015; 19: 137. DOI: 10.1186/s13054-015-0880-2
- [18] Gebistorf F., Karam O., Wetterslev J., Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD002787.pub3
- [19] Hu J., Spina S., Zadek F., et al. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and metaanalysis with trial sequential analysis. *Mais Ann Intensive Care.* 2019; 9: 129. DOI: 10.1186/s13613-019-0605-9
- [20] Goździk W., Albert J., Harbut P., et al. Prolonged exposure to inhaled nitric oxide transiently modifies tubular function in healthy piglets and promotes tubular apoptosis. *Acta Physiol.* 2009; 195: 495–502. Epub 2008 Nov 12. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2008.01908.x
- [21] Legrand M., Mebazaa A., Ronco C., Januzzi J.L. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med.* 2014; 42: 2109–17. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000404
- [22] Coutrot M., Depret F., Legrand M. Is nitric oxide nephro- or cardioprotective? *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199: 1441–2. DOI: 10.1164/rccm.201812-2344LE
- [23] Kamenshchikov N.O., Anfinogenova Y.J., Kozlov B.N., et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Jun 25; S0022-5223(20)31541-5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182
- [24] Bennett M., Thuys C., Augustin S., et al. The Safe Addition of Nitric Oxide into the Sweep Gas of the Extracorporeal Circuit during Cardiopulmonary Bypass and Extracorporeal Life Support. *J Extra Corpor Technol.* 2018; 50: 260–4. PMID: 30581236. PMCID: PMC6296446.
- [25] James C., Millar J., Horton S.B., et al. Nitric oxide administration during pediatric cardiopulmonary bypass: A randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42:1744–52. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6
- [26] Raut M.S., Maheshwari A. Inhaled nitric oxide, methemoglobinemia, and route of delivery. *Saudi J Anaesth.* 2017; 11: 364. DOI: 10.4103/sja.SJA\_82\_17
- [27] Wright R.O., Lewander W.J., Woolf A.D. Methemoglobinemia: Etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med.* 1999; 34: 646–56. DOI: 10.1016/s0196-0644(99)70167-8
- [28] INOmax DSIR Plus operational manual. Mallinckrodt Pharmaceuticals. Rev-03, 2015–07.
- [29] Chiletto R., Horton S., Bednarz A., et al. Safety of nitric oxide added to the ECMO circuit: A pilot study in children. *Perfusion.* 2018; 33: 74–6. DOI: 10.1177/0267659117720495
- [30] Каменщиков Н.О. Защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения путем доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях аортокоронарного шунтирования [диссертация]. Томск, 2019. [Kamenshchikov N.O. Protection of the myocardium from ischemia-reperfusion injury by delivering nitric oxide into the extracorporeal circulation during coronary artery bypass grafting [dissertation]. Tomsk, 2019. 147 p. (In Russ)]
- [31] Буранов С.Н., Карелин В.И., Пименов О.А. и др. Плазмохимическая установка для NO-терапии. Медиаль, 2013; 4(9): 46. [Burakov S.N., Karelin V.I., Pimenov O.A., et al. Plasma-chemical installation for NO-therapy. Medial, 2013; 4(9): 46. (In Russ)]
- [32] Буранов С.Н., Буянов А.Б., Воеводин С.В. и др. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. Биорадикалы и Антиоксиданты. 2016; 3(3): 225. [Burakov S.N., Buyanov A.B., Voevodin S.V., et al. Apparatus for inhalation NO-therapy. Bioradicals and Antioxidants. 2016; 3(3): 225. (In Russ)]
- [33] Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д. и др. Аппарат ингаляционной терапии оксидом азота «Тианокс» и первый опыт его клинического применения в кардиохирургии. В материалах научно-образовательной конференции: «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии». 2018 г., 30–31 марта; Санкт-Петербург: с. 4–9. [Burakov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D., et al. The device for inhalation therapy with nitric oxide "Tianox" and the first experience of its clinical use in cardiac surgery. Materials of scientific and educational conf. "Actual issues and innovative technologies in anesthesiology and resuscitation". 2018 March 30–31. St. Petersburg. P. 4–9. (In Russ)]
- [34] Баутин А.Е., Селемир В.Д., Шафикова А.И. и др. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Трансляционная медицина. 2021; 8(1): 38–50. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-8-1-38-50 [Bautin A.E., Selemir V.D., Shafikova A.I., et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. Translational medicine. 2021; 8(1): 38–50. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-8-1-38-50 (In Russ)]