

Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование

А.Е. Баутин¹, В.Д. Селемир^{2,4}, А.И. Нурғалиева¹, К.А. Морозов¹, В.Г. Никифоров¹, Л.З. Бикташева¹, К.Ю. Афанасьева¹, А.О. Маричев¹, Д.М. Ташханов¹, Л.И. Карпова¹, И.Ю. Иванов¹, П.С. Ахимов¹, С.Н. Буранов², В.И. Карелин², А.С. Ширшин², Ю.В. Валуева², С.Е. Домнин³, В.В. Пичугин³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

² ФГУП «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики», Саров, Россия

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия

⁴ Саровский физико-технический институт НИЯУ «МИФИ», Саров, Россия

Реферат

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность и безопасность применения метода синтеза оксида азота (NO) из атмосферного воздуха в послеоперационном периоде кардиохирургических операций у детей с прекапиллярной легочной гипертензией (ЛГ). **Материалы и методы.** В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включили 90 пациентов (28 новорожденных и 62 ребенка старше 28 дней), из них 40 мальчиков и 50 девочек, медиана возраста — 0,25 (0,28–1,17) года. Критерии включения: подписанное информированное согласие, перенесенная операция на сердце, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), систолическое давление в легочной артерии ($DPA_{сис.}$) ≥ 35 мм рт. ст. Критерии невключения: метгемоглобинемия, левожелудочковая недостаточность III и IV функционального класса, геморрагический диатез. 45 детей вошли в группу исследования (ингаляция NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха с ис-

Inhalation therapy with nitric oxide synthesized from atmospheric air in the postoperative period of cardiac surgery in children: single-center retrospective cohort study

A.E. Bautin¹, V.D. Selemir^{2,4}, A.I. Nurgalieva¹, K.A. Morozov¹, V.G. Nikiforov¹, L.Z. Biktasheva¹, K.Yu. Afanasyeva¹, A.O. Marichev¹, D.M. Tashkhanov¹, L.I. Karpova¹, I.Yu. Ivanov¹, P.S. Akhimov¹, S.N. Buranov², V.I. Karelin², A.S. Shirshin², Yu.V. Valueva², S.E. Domnin³, V.V. Pichugin³

¹ Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

² Russian Federal Nuclear Center «All-Russian Research Institute of Experimental Physics», Sarov, Russia

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

⁴ National Research Nuclear University — MEPhI, Sarov, Russia

Abstract

Objectives. To study clinical effectiveness and safety of the method of nitric oxide (NO) synthesized from atmospheric air in the postoperative period for children with precapillary pulmonary arterial hypertension (PAH). **Materials and methods.** There were 90 patients included into a single-center retrospective cohort study. 28 were newborns and 62 older than 28 days, 30 male and 50 female with a median age of 0.25 (0.28; 1.17) years. Inclusion criteria: informed consent, signed by the official representative, cardiac surgery, mechanical controlled/support ventilation, systolic pulmonary arterial pressure (PAPsys) ≥ 35 mm Hg. Exclusion criteria: methemoglobinemia, heart failure III–IV NYHA, bleeding diathesis. 45 children in the study group were inhaled NO synthesized by АИТ-NO-01 device and the other 45 (retrospective control group) were inhaled NO from the cylinder via NOXBOX device (Bedfond, Great Britain). There were no significant difference between the groups in terms of anthropometric measures and initial precapillary PH. **Results.** After 1 hour of inhalation of NO by АИТ-NO-01 there PAPsys decreased by 33.3 % ($p < 0.001$). In the retrospective control group after 1 hour of NO inhalation PAPsys decreased by 26.7 % ($p < 0.001$). PAPsys decreased by more than 10 % in 89 % patients from



пользованием аппарата АИТ-НО-01), 45 детей составили группу ретроспективного контроля (применение метода доставки NO из баллонов, устройство NOXBOX Mobile [Bedfont, Великобритания]). Между группами не было различий в антропометрических показателях и степени выраженности исходной прекапиллярной ЛГ. **Результаты.** Через 1 ч ингаляции NO с применением аппарата АИТ-НО-01 отмечено снижение ДЛА_{сис.} на 33,3 % ($p < 0,001$). В группе ретроспективного контроля через 1 ч ингаляции NO отмечено снижение ДЛА_{сис.} на 26,7 % ($p < 0,001$). ДЛА_{сис.} снизилось на 10 % и более у 89 % пациентов группы исследования и у 84 % пациентов группы ретроспективного контроля ($p = 0,4$). Ингаляция NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха, была ассоциирована с меньшей продолжительностью ИВЛ / вспомогательной вентиляции легких (ВВЛ), чем при применении метода подачи из баллонов: 12 (2–28) vs 14 (12,2–70,5) ч; $p = 0,01$. Длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии и частота развития осложнений послеоперационного периода в исследуемых группах не различалась. Не было выявлено различий в частоте и выраженности развития побочных эффектов ингаляционной терапии NO (образовании метгемоглобина и диоксида азота) между двумя изученными методами. **Заключение.** Ингаляционная терапия NO в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей с применением аппарата АИТ-НО-01 не менее эффективна и не менее безопасна, чем при использовании метода доставки NO из баллонов.

Ключевые слова: оксид азота, кардиохирургия, послеоперационный период, легочная гипертензия, давление в легочной артерии, дети

✉ Для корреспонденции: Баутин Андрей Евгеньевич — д-р мед. наук, доцент, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: abautin@mail.ru

✉ Для цитирования: Баутин А.Е., Селемир В.Д., Нургалиева А.И., Морозов К.А., Никифоров В.Г., Бикташева Л.З., Афанасьева К.Ю., Маричев А.О., Ташханов Д.М., Карпова Л.И., Иванов И.Ю., Ахимов П.С., Буранов С.Н., Карелин В.И., Ширшин А.С., Валуева Ю.В., Домнин С.Е., Пичугин В.В. Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;3:98–107. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-98-107

✉ Поступила: 26.04.2021

✉ Принята к печати: 04.09.2021

the study group and 84 % of patients from the retrospective control group ($p = 0.4$). There were no significant influence of NO inhalation on the systemic hemodynamic (BP, HR, CVP) either with the use of АИТ-НО-01 or with the use of NO from the cylinder. The inhalation of NO synthesized by АИТ-НО-01 from the atmospheric air was associated with less invasive mechanical ventilation duration than when in the control group: 12 (2; 28) vs. 14 (12.2; 70.5) h; $p = 0.01$. Length of ICU stay and postoperative complications risks were comparable in both groups. There were no difference in NO therapy complications (methemoglobin and carbon dioxide production) either with delivery of synthesized NO or with cylinder NO use. **Conclusions.** Inhalation of NO after cardiac surgery in children with АИТ-НО-01 in as efficient and as safe as cylinder NO use.

Keywords: nitric oxide, cardiac surgery, postoperative period, pulmonary hypertension, pulmonary artery pressure, children

✉ For correspondence: Andrei E. Bautin — Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Reanimatology, Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; e-mail: abautin@mail.ru

✉ For citation: Bautin A.E., Selemer V.D., Nurgalieva A.I., Morozov K.A., Nikiforov V.G., Biktasheva L.Z., Afanasyeva K. Yu., Marichev A.O., Tashkhanov D.M., Karpova L.I., Ivanov I. Yu., Akhimov P.S., Buranov S.N., Karelin V.I., Shirshin A.S., Valueva Yu.V., Domnin S.E., Pichugin V.V. Inhalation therapy with nitric oxide synthesized from atmospheric air in the postoperative period of cardiac surgery in children: single-center retrospective cohort study. Annals of Critical Care. 2021;3:98–107. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-98-107

✉ Received: 26.04.2021

✉ Accepted: 04.09.2021

Введение

Повышенное давление в малом круге кровообращения (МКК) считается фактором, ассоциированным с неблагоприятными исходами кардиохирургических вмешательств у взрослых [1, 2] и детей [3].

Повышение среднего давления в легочной артерии ($ДЛА_{cp.}$) ≥ 25 мм рт. ст., в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов, трактуется как легочная гипертензия (ЛГ) [4]. Современные международные рекомендации указывают на наличие пяти клинических групп ЛГ:

- I — легочной артериальной гипертензии (ЛАГ);
- II — ЛГ, обусловленной заболеваниями левых отделов сердца;
- III — ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких и/или гипоксемией;
- IV — хронической тромбоэмболической ЛГ;
- V — ЛГ с неясными и/или смешанными механизмами [4].

При кардиохирургических вмешательствах у взрослых пациентов повышение давления в МКК вызвано наличием ЛГ I, II и IV групп. В детской кардиохирургии в большинстве случаев ЛГ представлена состояниями I группы. Этот вариант ЛГ является прекапиллярным, поскольку повышение $ДЛА$ вызвано гипердинамией и/или увеличением сопротивления на артериальном участке русла МКК [4–6]. В соответствии с современной международной классификацией, такие дети относятся к группе 1.4.4 ЛАГ. Указанная группа включает пациентов с операбельным и неоперабельным врожденными пороками сердца (ВПС) [4, 5]. Преходящая ЛГ после коррекции ВПС встречается в 21,9 случая на миллион населения и является одной из самых распространенных форм ЛАГ у детей [5].

Прекапиллярная ЛГ после кардиохирургических операций у детей опасна вследствие риска декомпенсации с развитием острой правожелудочковой недостаточности [7]. В интенсивной терапии прекапиллярной ЛГ ключевое значение отводится вазодилататорам МКК. Применение этих препаратов у взрослых и детей в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств сопровождается значимым улучшением гемодинамики и высокой клинической эффективностью, что было доказано во многих исследованиях [7–11]. Вазодилататоры МКК, используемые для интенсивной терапии острой декомпенсации прекапиллярной ЛГ и правожелудочковой недостаточности, должны соответствовать специфическим требованиям: минимально воздействовать на большой круг кровообращения, не иметь отрицательного инотропного эффекта, быть хорошо управляемыми [12]. Данным требованиям в большей степени соответствует ингаляционный оксид азота (NO), что делает этот газ препаратом выбора для интенсивной терапии декомпенсации прекапиллярной

ЛГ, в т. ч. в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей [7, 11, 13–15].

Из альвеолярного пространства молекулы NO попадают в прекапиллярный и капиллярный участки русла МКК. В гладких мышечных клетках сосудов NO повышает активность гуанилатциклазы, за счет чего увеличивается содержание циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Результатом указанного воздействия становится падение чувствительности сократительных белков к Ca^{+2} , а также снижение поступления Ca^{+2} в клетку и уменьшение выхода этого иона из саркоплазматической сети [16, 17]. Селективная легочная вазодилатация обусловлена тем, что NO обладает высокой степенью сродства к гемоглобину с образованием метгемоглобина. Вдыхаемый NO не попадает в большой круг кровообращения, поэтому его выраженный вазодилатирующий эффект ограничен легкими [18, 19].

Сегодня в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) используется NO, доставляемый в лечебные учреждения в баллонах в концентрации 0,1 % (1000 частей на миллион [parts per million, ppm]) под давлением 150 атм. Кроме самого газа, современная технология подачи NO требует наличия дозирующего устройства, организации закупки, хранения и оборота баллонов. Указанные особенности значительно ограничивают широкое использование ингаляционной терапии NO.

В Российском федеральном ядерном центре — Всероссийском научно-исследовательском институте экспериментальной физики (ФГУП «РФЯЦ — ВНИИ-ЭФ») впервые в мире был создан аппарат, способный синтезировать NO методом электрического разряда [20]. На основании разрешения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) клинические испытания медицинского изделия «Аппарат для терапии оксидом азота АИТ-NO-01» у взрослых пациентов и детей были проведены в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Цель исследования — изучить клиническую эффективность и безопасность применения метода синтеза NO из атмосферного воздуха в послеоперационном периоде кардиохирургических операций у детей. Гипотеза исследования: ингаляционная терапия NO в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей с применением аппарата АИТ-NO-01 не менее эффективна и не менее безопасна, чем при использовании метода доставки NO из баллонов.

Материалы и методы

В период с 01.07.2019 по 12.05.2020 в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» было выполнено одноцентровое когортное исследование с ретроспективным контро-

лем. Протокол настоящего исследования был одобрен в соответствии с разрешением на проведение клинических испытаний № 755/2018 от 27.09.2018 (Заключение № 655-1112/1-18 от 17.09.2018 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 14.01.2019. Проведение исследовательской работы было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова на заседании 13.05.2019 (выписка № 050519 из протокола заседания 06-19). Результаты применения метода синтеза NO из атмосферного воздуха с помощью аппарата АИТ-NO-01 (рис. 1) (группа клинического исследования) сравнивали с результатами, полученными в группе ретроспективного контроля при использовании устройства для дозирования NO из баллонов. Пациентам группы ретроспективного контроля оперативные вмешательства на сердце были выполнены в период с января 2018 г. по декабрь 2019 г.



Рис. 1. Аппарат для терапии оксидом азота АИТ-NO-01

Fig. 1. Apparatus for therapy with nitric oxide AIT-NO-01

Были определены следующие критерии включения в исследование: подписанное информированное согласие законного представителя пациента, перенесенная операция на сердце, искусственная вентиляция легких / вспомогательная вентиляция легких (ИВЛ/ВВЛ) через эндотрахеальную / трахеостомическую трубку, систолическое давление в легочной артерии ($DLA_{\text{сис}}$) ≥ 35 мм рт. ст. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Критерии невключения: метгемоглобинемия, тяжелая левожелудочковая недостаточность (III и IV функционального класса по NYHA), внутричерепное кровоизлияние, геморрагический диатез.

Всего в исследование включили 90 пациентов (28 новорожденных и 62 ребенка старше 28 дней), из них 40 мальчиков и 50 девочек, медиана возраста составила 0,25 (0,28–1,17) года. 45 пациентов вошли в основную группу (применение аппарата АИТ-NO-01), 45 — в группу ретроспективного контроля (использование метода подачи газа из баллона). Всем пациентам были выполнены хирургические вмешательства на сердце. Пластика дефекта межжелудочковой перегородки была

проведена в 31 случае, устранение транспозиции магистральных сосудов выполнили у 21 ребенка, пластику дефекта межпредсердной перегородки — в 13 наблюдениях, коррекцию тетрады Фалло осуществили у 4 детей, устранение полного атриовентрикулярного канала провели 5 раз, прочие операции — в 16 случаях. Течение послеоперационного периода у всех новорожденных и детей осложнилось развитием прекапиллярной ЛГ.

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

Стандартный интраоперационный мониторинг включал следующие позиции. Проводили инвазивное измерение артериального давления (АД), постановку центрального венозного катетера с контролем центрального венозного давления (ЦВД), определяли содержание углекислого газа в конечно-выдыхаемой смеси ($EtCO_2$) и насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2), выполняли электрокардиографию, термометрию в прямой кишке и носоглотке, учитывали диурез.

Интраоперационная ИВЛ проводилась со следующими параметрами: фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) — необходимая для поддержания оптимальной SaO_2 по ВПС, контроль по объему, дыхательный объем (ДО) — 6–8 мл/кг, частота дыхания (ЧД) — достаточная для поддержания нормокапнии.

Во время оперативного вмешательства экстракорпоральное кровообращение проводили аппаратом Maquet jostra HL30 (Германия) с использованием однофазных мембранных оксигенаторов Medtronic Affinity Pixie. Подключение осуществляли по стандартной схеме путем канюлирования восходящей аорты, верхней полой вены и нижней полой 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 активированного времени свертывания, которое поддерживали выше 400 с. После удаления шунтирующих канюль остаточное действие ге-

парина нейтрализовали раствором протамина сульфата из расчета 1 мг на 100 ЕД гепарина, под контролем активированного времени свертывания. Противоишемическая защита миокарда осуществлялась кардиopleгией препаратом Кустодиол (Dr. F. Kohler Chemie, GmbH, Германия) однократно.

После выполненного кардиохирургического вмешательства пациентов доставляли в ОРИТ, где продолжались мониторинг и необходимое фармакологическое сопровождение. ИВЛ в послеоперационном периоде проводили аппаратами Babylog VN 500 (Drager, Германия) в режиме нормовентиляции: EtCO_2 поддерживали в диапазоне 30–35 мм рт. ст., DO 6–8 мл/кг, SpO_2 в оптимальном диапазоне для ВПС, использовали положительное давление конца выдоха от 5 до 7 см вод. ст. Первоначально применяли режим SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) с последующим переходом на такие режимы ВВЛ, 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 увлажненной кислородно-воздушной смесью через носовые катетеры с потоком 3–7 л/мин.

У всех пациентов, включенных в исследование, в послеоперационном периоде имела прекапиллярная ЛГ (расчетное $\text{ДЛА}_{\text{сис.}} \geq 35$ мм рт. ст. по данным ЭхоКГ), 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 аппаратом АИТ-NO-01, в группе ретроспективного контроля газ поступал к пациентам из баллонов с использованием установки NOXBOX Mobile (Bedfont, Великобритания). Продолжительность ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 варьировала от 1 до 171,3 ч. В группе ретроспективного контроля продолжительность применения устройства NOXBOX Mobile варьировала от 1 до 162 ч.

С целью контроля эффективности ингаляционной терапии NO оценивали комплекс гемодинамических параметров большого и малого кругов кровообращения, а также показатели клинического течения послеоперационного периода. Оценивали динамику $\text{ДЛА}_{\text{сис.}}$ по ЭхоКГ и насыщения кислородом гемоглобина крови из правого предсердия (SvO_2). Среди показателей клинического течения была выбрана продолжительность респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ.

С целью оценки безопасности методов подачи NO учитывали случаи развития побочного эффекта терапии NO — повышения концентрации диоксида азота

(NO_2) в магистрали вдоха более 2 ppm за весь период ингаляции NO. Кроме того, оценивали содержание метгемоглобина в артериальной крови.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Нормальный характер распределения полученных данных проверяли с помощью теста Шапиро—Уилка. Учитывая характер распределения, отличный от нормального, межгрупповые сравнения количественных показателей проводили с помощью метода Манна—Уитни для несвязанных выборок и с использованием критерия Уилкоксона для связанных выборок. Сравнение качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера. Данные представлены в виде: среднее арифметическое \pm стандартное квадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении, а также в виде медианы и 25–75-го перцентилей ($Me [Q1-Q3]$) при распределении, отличном от нормального. За критический уровень значимости различий принимали $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Антропометрические показатели и данные о давлении в МКК до назначения терапии NO у пациентов групп исследования и ретроспективного контроля представлены в табл. 1. Мы не обнаружили значимых различий в антропометрических характеристиках новорожденных и детей, а также в проявлениях прекапиллярной ЛГ до начала терапии NO, что делало возможным продолжение сравнения групп исследования и ретроспективного контроля.

Влияние исследуемых методов подачи оксида азота на гемодинамические показатели

Данные об изменениях показателей гемодинамики в ответ на начало терапии NO при использовании аппарата АИТ-NO-01 и в группе ретроспективного контроля представлены в табл. 2.

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, через 1 ч ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 (группа исследования) отмечено значимое снижение $\text{ДЛА}_{\text{сис.}}$ на 33,3 % ($p < 0,001$). В группе ретроспективного контроля через 1 ч ингаляции NO также отмечено статистически значимое снижение $\text{ДЛА}_{\text{сис.}}$ на 26,7 % ($p < 0,001$). $\text{ДЛА}_{\text{сис.}}$ снизилось на 10 % и более у 88,9 % пациентов группы исследования (аппарат АИТ-NO-01), и у 84,4 % пациентов группы ретроспективного контроля (устройство NOXBOX Mobile), различие между группами незначимое ($p = 0,4$). 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 (рис. 2).

Таблица 1. Данные о новорожденных и детях, включенных в группы сравнения (Me [Q1–Q3])**Table 1.** Data on newborns and children included in the comparison groups (Me [Q1–Q3])

Показатель	Группа исследования (n = 45)	Группа ретроспективного контроля (n = 45)
Возраст, лет	0,42 (0,08–1,4)	0,25 (0,08–0,42)
Пол	Мужской, n (%)	25 (55,6)
	Женский, n (%)	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 ДЛА _{сис.} , мм рт. ст.	45 (42–45)	45 (42–50)

Ни по одному из указанных в таблице показателей не обнаружено межгрупповых статистически значимых различий.

ДЛА_{сис.} — систолическое давление в легочной артерии, рассчитанное при трансторакальной эхокардиографии; ППТ — площадь поверхности тела.

Таблица 2. Показатели гемодинамики в группах сравнения на исходном этапе и через 1 час терапии оксидом азота (Me [Q1–Q3])**Table 2.** Changes in hemodynamic parameters after one hour of nitric oxide therapy in the comparison groups (Me [Q1–Q3])

Показатель	Группа исследования (n = 45)	Группа ретроспективного контроля (n = 45)
Исходное ДЛА _{сис.} , мм рт. ст.	45 (42–45)	45 (42–50)
ДЛА _{сис.} через 1 ч, мм рт. ст.	30 (24–35)	33 (25–36)
Число пациентов со снижением ДЛА _{сис.} на 10 % и более, n (%)	40 (88,9 %)	38 (84,4 %)
Исходное АД _{ср.} , мм рт. ст.	67 (57–74)	66 (58–77)
АД _{ср.} через 1 ч, мм рт.	63 (53–68)	65 (56–70)
Исходное ЦВД, мм рт. ст.	8 (7–10)	9 (7–11)
ЦВД через 1 ч, мм рт.	9 (7–10)	9 (6–10)
Исходная ЧСС, уд./мин	144 (132–158)	148 (135–155)
ЧСС через 1 ч, уд./мин	150 (136–155)	149 (137–159)
Исходная ScvO ₂ , %	77 (69–86)	77 (70–85)
ScvO ₂ через 1 ч, %	76 (70–83)	78 (69–87)

АД_{ср.} — среднее артериальное давление; ДЛА_{сис.} — систолическое давление в легочной артерии; ЦВД — центральное венозное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ScvO₂ — насыщение кислородом гемоглобина крови из правого предсердия.

Мы полагаем, что у пациентов с прекапиллярной ЛГ обнаруженное снижение давления в МКК на фоне использовании обоих методов подачи NO положительно влияло на состояние правого желудочка.

Выполненное исследование не выявило каких-либо значимых признаков влияния терапии NO на АД и частоту сердечных сокращений. Изменений в указанных показателях не было обнаружено как при

использовании АИТ-NO-01, так и при применении метода подачи NO из баллонов (см. табл. 2). Равным образом не было обнаружено значимых изменений показателя ScvO₂ через 1 ч после начала ингаляционной терапии NO. Применение АИТ-NO-01 и использование баллонного метода сопровождалось сохранением адекватной доставки кислорода к тканям и органам.

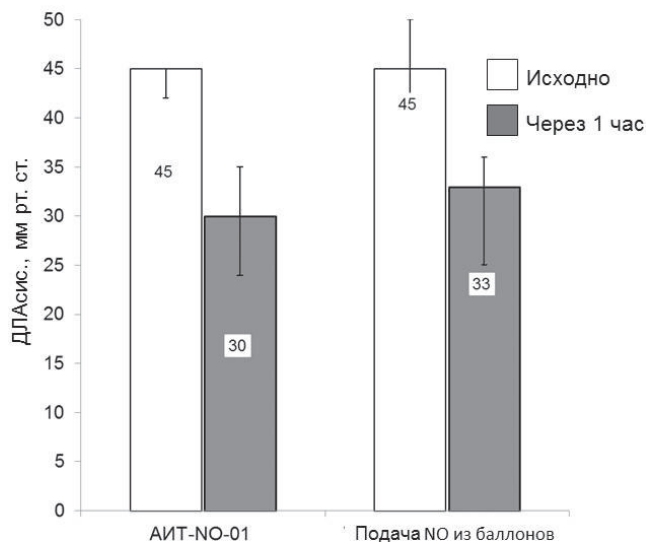


Рис. 2. При использовании аппарата АИТ-NO-01 и при традиционном методе подачи оксида азота из баллонов у новорожденных и детей значительно снижалось систолическое давление в легочной артерии (Me [Q1–Q3])

Fig. 2. When using both methods of delivery of nitric oxide, systolic pressure in the pulmonary artery was significantly reduced (Me [Q1–Q3])

Влияние исследуемых методов подачи оксида азота на показатели клинического течения послеоперационного периода

При использовании в послеоперационном периоде ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 медиана продолжительности ИВЛ/ВВЛ составила 12 (2–28) ч. В группе ретроспективного контроля при применении баллонного метода медиана этого показателя была равна 14 (12,2–70,5) ч, различие между группами статистически значимо ($p = 0,01$).

Меньшая продолжительность ИВЛ/ВВЛ при использовании метода синтеза NO из атмосферного воздуха, по нашему мнению, была связана с тем, что при применении метода доставки газа из баллонов 4 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.

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 NO.

В группе детей, получавших ингаляционную терапию с применением аппарата АИТ-NO-01, было отмечено 14 (31,1 %) случаев развития осложнений послеоперационного периода.

Наиболее частым осложнением, отмеченным у 8 детей, было формирование синдрома малого сердечного выброса, требовавшего назначения инотропной терапии. В 2 наблюдениях были зафиксированы парезы правого купола диафрагмы, вызванные интраоперационным повреждением диафрагмального нерва. У 1 новорожденного отмечена полная атриовентрикулярная блокада с необходимостью проведения временной электрокардиостимуляции. Однократно было зафиксировано развитие пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, требовавшей фармакологической коррекции. У 1 ребенка в послеоперационном периоде отмечено развитие пареза кишечника и холестаза. Причиной дисфункции желудочно-кишечного тракта был перенесенный за месяц до операции на сердце некроз тонкой кишки, потребовавший лапаротомии и резекции участка кишки. В этой группе был отмечен 1 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 7 суток после прекращения терапии NO.

В группе ретроспективного контроля отмечено 15 (33,3 %) случаев осложнений послеоперационного периода. У 7 детей развился синдром малого сердечного выброса. В 3 наблюдениях были выявлены нарушения атриовентрикулярного проведения с необходимостью применения ВЭКС. Отмечено 2 случая кровотечений, потребовавших реоперации. В 2 наблюдениях развились ателектазы с необходимостью повторной интубации трахеи и перевода на ИВЛ. У 1 пациента отмечен короткий однократный эпизод судорог. В группе ретроспективного контроля (баллонный метод подачи NO) скончался 1 ребенок. Причиной смерти было профузное легочное кровотечение. Кровотечение произошло через 10 суток после прекращения ингаляции NO, летальный исход наступил на 15-е сутки от момента отключения устройства NOXBOX Mobile.

Различие между исследуемыми группами в частоте развития осложнений послеоперационного периода не было значимым ($p = 0,5$).

Обнаруженные в группах исследования побочные эффекты ингаляционной терапии оксидом азота

Данные о содержании метгемоглобина в крови пациентов при проведении ингаляционной терапии NO с применением аппарата АИТ-NO-01 и при использовании баллонного метода представлены в табл. 3.

Мы обнаружили закономерный статистически значимый рост содержания метгемоглобина при ингаляции NO в сравнении с исходными значениями. Увеличение содержания метгемоглобина было характерно как для случаев использования установки АИТ-NO-01, так и для применения баллонного метода подачи NO. Ни на од-

Таблица 3. Данные о содержании метгемоглобина (%) в крови пациентов при проведении ингаляционной терапии оксидом азота (Me [Q1–Q3])**Table 3.** Data on methemoglobin (%) in the blood of patients during inhalation of nitric oxide (Me [Q1–Q3])

Группа	До ингаляции	1 ч ингаляции	6 ч ингаляции	12 ч ингаляции
Группа исследования, $n = 45$	1,6 (1,4–1,8)	1,9 (1,6–2,5)*	2,6 (1,9–2,8)*	2 (1,4–2,7)*
Группа ретроспективного контроля, $n = 45$	1,1 (1–1,5)	2,2 (1,9–2,6)**	2,4 (2,1–2,8)*	2,5 (1,8–2,9)*

* $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями; ** $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями.

ном из этапов исследования не было найдено межгрупповых различий в содержании метгемоглобина. Как при использовании аппарата АИТ-NO-01, так и при применении баллонного метода не было отмечено случаев превышения метгемоглобином порогового уровня 5 %. Полученные данные свидетельствуют об одинаковой безопасности метода синтеза NO из атмосферного воздуха и метода подачи этого газа из баллонов в отношении образования метгемоглобина.

При использовании аппарата АИТ-NO-01 не было отмечено ни одного случая превышения NO₂ концентрации 2 ppm, что, возможно, связано с наличием в аппарате блока адсорбции NO₂. При применении баллонного метода доставки NO (группа ретроспективного контроля) было зарегистрировано 4 случая превышения NO₂ концентрации 2 ppm в дыхательном контуре, различие между группами незначимое ($p = 0,058$). Аппарат АИТ-NO-01 снабжен электронной системой автоматического моментального прекращения подачи газовой смеси при превышении критической концентрации NO₂ в контуре (в нашем исследовании был выбран уровень 2 ppm). При использовании баллонного метода подачи NO случаи повышения концентрации NO₂ требовали ручного отключения ингаляции, что неизбежно продлевает воздействие на пациента токсических концентраций NO₂.

Необходимо отметить, что в представленном исследовании мы использовали относительно невысокую концентрацию NO (20 ppm), для которой нехарактерно образование значительного количества NO₂. Можно предположить, что использование NO в дозе более 40 ppm, особенно в условиях высокой FiO₂ (> 50 %), будет сопровождаться большим риском достижения токсических концентраций NO₂. В подобных ситуациях наличие в аппарате АИТ-NO-01 блока адсорбции NO₂ позволит более эффективно контролировать содержание NO₂ в сравнении с баллонным методом подачи NO.

В целом можно утверждать о большей безопасности применения метода синтеза NO, реализованного в аппарате АИТ-NO-01, по сравнению с методом подачи NO из баллонов. Это положение подтверждается отсутствием в непосредственной близости с пациентом и персоналом баллонов с NO в концентрации 1000 ppm, под давлением 150 атм. Мгновенное прекращение синтеза NO при превышении содержания в дыхательном контуре NO₂ уровня 2 ppm и содержания NO уровня 100 ppm

исключает возможность токсических эффектов этих газов. Наличие адсорбера в аппарате позволяет значительно снижать образование NO₂ даже при использовании высоких концентраций NO и кислорода.

Заключение

1. Применение ингаляционной терапии NO, синтезированным из атмосферного воздуха с помощью аппарата АИТ-NO-01, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей с прекапиллярной ЛГ позволяет снизить ДЛА_{сис.} на 33,3 % и не оказывает значимого воздействия на большой круг кровообращения. Выполненное исследование не выявило каких-либо значимых различий во влиянии ингаляции NO на гемодинамику малого и большого кругов кровообращения при использовании метода синтеза NO из атмосферного воздуха или метода подачи этого газа из баллонов.
2. Ингаляция NO, полученного методом синтеза из атмосферного воздуха, ассоциирована с меньшей продолжительностью инвазивной респираторной поддержки, чем при применении метода подачи NO из баллонов. При этом длительность лечения в ОРИТ и частота развития осложнений послеоперационного периода не различаются в группах синтеза NO из воздуха и подачи из баллонов.
3. Выполненное исследование не выявило различий в частоте и выраженности развития побочных эффектов ингаляционной терапии NO (образовании метгемоглобина и NO₂) между методами синтеза NO из атмосферного воздуха и подачи этого газа из баллонов.

Представленные выше данные были получены в ходе клинических испытаний аппарата АИТ-NO-01, ставших основанием для выдачи Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения регистрационного удостоверения на это медицинское изделие.

Информация об исследовании. Протокол настоящего исследования был одобрен в соответствии с разрешением на проведение клинических испытаний № 755/2018 от 27.09.2018 (Заключение № 655-1112/1-18 от 17.09.2018 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 14.01.2019. Проведение исследовательской работы было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова на заседании 13.05.2019 (выписка № 050519 из протокола заседания 06-19).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы согласно критериям ICMJE участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи; индивидуальный дополнительный вклад: Баутин А.Е. — обоснование научной значимости, проектное руководство; Селемир В.Д. — обеспечение инструментария, получение финансирования проекта, проектное руководство; Нургалиева А.И. — визуализация данных,

проектное руководство; Буранов С.Н., Карелин В.И., Ширшин А.С., Валуева Ю.В. — обеспечение инструментария, проектное руководство.

ORCID авторов

Баутин А.Е. — 0000-0001-5031-7637
 Селемир В.Д. — 0000-0002-9344-0595
 Нургалиева А.И. — 0000-0002-9739-8224
 Морозов К.А. — 0000-0002-4167-5261
 Никифоров В.Г. — 0000-0002-8145-0235
 Бикташева Л.З. — 0000-0003-2840-0471
 Афанасьева К.Ю. — 0000-0002-8693-4773
 Маричев А.О. — 0000-0002-7753-118X
 Ташханов Д.М. — 0000-0001-5340-586X
 Карпова Л.И. — 0000-0002-4366-0370
 Иванов И.Ю. — 0000-0003-2213-6673
 Ахимов П.С. — 0000-0002-8636-8791
 Буранов С.Н. — 0000-0002-4166-5960
 Карелин В.И. — 0000-0002-7193-7568
 Ширшин А.С. — 0000-0002-3636-6210
 Валуева Ю.В. — 0000-0001-5334-9036
 Домнин С.Е. — 0000-0002-7146-5927
 Пичугин В.В. — 0000-0001-7724-0123

Литература/References

- [1] *Bhatti F., Grayson A.D., Grotte G., et al.* The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart*. 2006; 92: 1817–20. DOI: 10.1136/hrt.2005.083204
- [2] *Borde D.P., Asegaonkar B., Khade S., et al.* Impact of preoperative pulmonary arterial hypertension on early and late outcomes in patients undergoing valve surgery for rheumatic heart disease. *Indian J Anaesth*. 2018; 62 (12): 963–71. DOI: 10.4103/ija.IJA_374_18
- [3] *Bando K., Turrentine M.W., Sharp T.G., et al.* Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 112: 1600–9. DOI: 10.1016/s0022-5223(96)70019-3
- [4] *Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., et al.* 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). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
- [5] *Beghetti M., Berger R.M., Schulze-Neick I., et al.* Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J*. 2013; 42 (3): 689–700. DOI: 10.1183/09031936.001401
- [6] *Marín M.J. del C., Rotés A.S., Ogando A.R., et al.* Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(12): 1421–9. DOI: 10.1164/rccm.201406-1052oc
- [7] *Adatia I., Beghetti M.* Early postoperative care of patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiology in the Young*. 2009; 19(4): 315–9. DOI: 10.1017/S1047951109990175
- [8] *Fattouch K., Sbraga F., Bianco G., et al.* Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg*. 2005; 20(2): 171–6. DOI: 10.1111/j.0886-0440.2005.200383w.x
- [9] *Winterhalter M., Rex S., Stoppe C., et al.* Effect of iloprost inhalation on postoperative outcome in high risk cardiac surgical patients: a prospective randomized controlled multicentre trial (ILOCARD). *Can J Anaesth*. 2019; 66(8): 907–20. DOI: 10.1007/s12630-019-01309-8
- [10] *Пичугин В.В., Домнин С.Е., Калинина М.Л. и др.* Интраоперационная NO-терапия у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца. *Медицинский альманах*. 2017; 3(48): 144–9. [Pichugin V.V., Domnin S.E., Kalinina M.L., et al. Intraoperative NO-therapy in patients with high pulmonary hypertension for the correction of valvular heart disease. *Medical almanac*. 2017; 3(48): 144–9. (In Russ)]
- [11] *Buzzarro M., Gross I.* Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease. *Anesth Analg*. 2006; 102(3): 964. DOI: 10.1213/01.ane.0000198589.85524.60
- [12] *Баутин А.Е., Осовских В.В.* Острая правожелудочковая недостаточность. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15(5): 74–86. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86. [Bautin A.E., Osovskikh V.V. Acute right ventricular failure. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018; 15(5): 74–86. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86. (In Russ)]

- [13] Villarreal E.G., Aiello S., Evey L.W., et al. Effects of inhaled nitric oxide on haemodynamics and gas exchange in children after having undergone cardiac surgery utilising cardiopulmonary bypass. *Cardiology in the Young*. 2020; 30(8): 1151–6. DOI: 10.1017/S1047951120001717
- [14] Sardo S., Osawa E.A., Finco G., et al. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2018; 32(6): 2512–9. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.02.003
- [15] Gorenflo M., Gu H., Xu Z. Peri-operative pulmonary hypertension in paediatric patients: current strategies in children with congenital heart disease. *Cardiology*. 2010; 116(1): 10–7. DOI: 10.1159/000313864
- [16] Germann P., Braschi A., Della Rocca G., et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med*. 2005; 31(8): 1029–41. DOI: 10.1007/s00134-005-2675-4
- [17] Griffiths M., Evans T. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med*. 2005; 353(25): 2683–95. DOI: 10.1056/NEJMra051884
- [18] Pepke-Zaba J., Higenbottam T.W., Dinh-Xuan A.T., et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991; 338(8776): 1173–4. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92033-x
- [19] Козлов И.А., Попцов В.Н. Клиническое использование ингаляционной окиси азота. *Анестезиология и реаниматология*. 1997; 5: 80–85. [Kozlov I.A., Poptsov V.N. Clinical use of inhaled nitric oxide. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1997; 5: 80–85. (In Russ)]
- [20] Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д. и др. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. Приборы и техника эксперимента. 2019; 5: 158–9. DOI: 10.1134/s0032816219040037 [Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D., et al. Inhalation NO-therapy machine. *Pribory i tekhnika ehksperimenta*. 2019; 5: 158–9. DOI: 10.1134/s0032816219040037 (In Russ)]