

# НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА ДЛЯ ЗАЩИТЫ СЕРДЦА И ЛЕГКИХ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

DOI: 10.17691/stm2020.12.5.03

УДК 616.12/.24–089.8–78:615.835+661.98

Поступила 28.05.2020 г.



**В.В. Пичугин**, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи;  
**И.Р. Сейфетдинов**, аспирант кафедры анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи;  
**М.В. Рязанов**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева;  
**С.Е. Домнин**, аспирант кафедры анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи;  
**А.Б. Гамзаев**, д.м.н., профессор кафедры рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения;  
**В.А. Чигинев**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева;  
**В.В. Бобер**, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи;  
**А.П. Медведев**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева

Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005

**Цель исследования** — оценка эффективности новой технологии применения ингаляционного оксида азота (NO) для защиты сердца и легких при выполнении операций с искусственным кровообращением (ИК).

**Материалы и методы.** В исследование включены 90 пациентов, которым выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные процедуры в условиях ИК и фармакоологической кардиоплегии. Было создано три группы: 1-я (контроль, n=30); 2-я (n=30) — ингаляцию NO (20 ppm) проводили традиционно — до и после ИК; 3-я (n=30) — ингаляцию NO выполняли по новой технологии — в течение всей операции, при этом во время ИК проводили перфузию легочной артерии и вентиляцию легких. Исследовали уровень тропонина I (сTn I), изменения функциональных показателей легких, клинические показатели.

**Результаты.** Зарегистрированы статистически значимо более низкие уровни послеоперационного сTn I у пациентов 2-й и 3-й групп, при этом в 3-й группе по сравнению со 2-й уровень был значительно ниже. У пациентов 1-й группы (стандартный протокол анестезиологического обеспечения) отмечены повышение значений альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, рост внутрилегочного шунтирования крови, снижение оксигенации крови и статического легочного комплайенса после ИК. Применение ингаляционного NO в обоих случаях сохраняло значения легочного комплайенса и оксигенирующую функцию легких после ИК, а у пациентов 3-й группы статистически значимо снижало также внутрилегочное шунтирование и альвеолярно-артериальную разницу после окончания ИК. При использовании ингаляционного NO отмечено статистически значимое снижение частоты развития легочной дисфункции, острой дыхательной недостаточности, а также уменьшение времени активизации больных после операции.

**Заключение.** Разработанная технология применения ингаляционного NO при операциях с ИК позволяет достичь клинически выраженного защитного эффекта в отношении сердца и легких. Эффективность защитного действия NO зависит от длительности его назначения и наиболее выражена при использовании во время всей операции, включая период ИК.

**Ключевые слова:** ингаляционный оксид азота; защита сердца и легких при операциях; операции с искусственным кровообращением.

**Как цитировать:** Pichugin V.V., Seyfedinov I.R., Ryazanov M.V., Domnin S.E., Gamzaev A.B., Chiginev V.A., Bober V.V., Medvedev A.P. New technology for the use of inhaled nitric oxide to protect the heart and lungs during operations with cardiopulmonary bypass. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(5): 28–36, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.03>

## English

## New Technology for the Use of Inhaled Nitric Oxide to Protect the Heart and Lungs during Operations with Cardiopulmonary Bypass

**V.V. Pichugin**, MD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Aid;  
**I.R. Seyfedinov**, PhD Student, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Aid;

Для контактов: Пичугин Владимир Викторович, e-mail: [pichugin.vldmr@mail.ru](mailto:pichugin.vldmr@mail.ru)

**M.V. Ryazanov**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolyov;  
**S.E. Domnin**, PhD Student, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Aid;  
**A.B. Gamzaev**, MD, DSc, Professor, Department of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment;  
**V.A. Chiginev**, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolyov;  
**V.V. Bober**, MD, PhD, Assistant, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Aid;  
**A.P. Medvedev**, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolyov

Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

**The aim of the study** was to evaluate the effectiveness of a new technology for the use of inhaled nitric oxide (NO) for the heart and lung protection during operations with cardiopulmonary bypass (CPB).

**Materials and Methods.** The study included 90 patients who underwent heart valve surgery and combined procedures under CPB and pharmacological cardioplegia. Three groups were created: group 1 (control, n=30); group 2 (n=30) — NO inhalation (20 ppm) was conducted traditionally, that is, before and after CPB; group 3 (n=30) — NO inhalation was performed using a new technology — during the entire operation, with pulmonary artery perfusion and lung ventilation performed during CPB. Troponin I (cTn I) level, changes in the pulmonary function parameters, and clinical indicators were studied.

**Results.** Statistically significant lower levels of postoperative cTn I were registered in the patients of groups 2 and 3, at the same time, the levels were significantly lower in group 3 compared to group 2. The patients in group 1 (standardized anesthesia protocol) demonstrated an increase in the alveolar-arterial oxygen difference, an increase in intrapulmonary shunting, a decrease in blood oxygenation, and static lung compliance after CPB. In both cases, NO inhalation retained the values of lung compliance and pulmonary oxygenating function after CPB, and in the patients of group 3, it also significantly reduced intrapulmonary shunting and alveolar-arterial difference after CPB. NO inhalation allowed a statistically significant decrease in the incidence of pulmonary dysfunction, acute respiratory failure, as well as the time of respiratory support in the ICU.

**Conclusion.** The developed technology for the use of inhaled NO in surgery with CPB provides a clinically marked protective effect on the heart and lungs. The effectiveness of the protective action of NO depends on the duration of its administration and is most pronounced when used during the entire operation, including CPB time.

**Key words:** inhaled nitric oxide; protection of the heart and lungs during surgery; surgery with cardiopulmonary bypass.

## Введение

Частота возникновения постоперационных легочных осложнений после операций на клапанах сердца составляет 8% [1], что связано с развитием острого повреждения легких, вызванного искусственным кровообращением (ИК). Предполагаемыми причинами выявленных функционально-морфологических нарушений в легких служат воспаление, длительный коллапс легкого, легочная ишемия и реперфузия, контакт крови с поверхностью аппарата «сердце–легкие», эндотоксемия, хирургическая травма, кровопотеря и переливание крови и кровезаменителей [2, 3]. Проблема интраоперационного повреждения миокарда остается актуальной вследствие определяющего влияния на клиническое течение раннего послеоперационного периода, поскольку именно оно обуславливает развитие острой сердечной недостаточности после 15–20% вмешательств на сердце и нарушений ритма — после 30% этих процедур [4, 5].

Имеющиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о способности оксида азота (NO) снижать ишемическое/реперфузионное повреждение сердца [6–9] и легких [10–14]. Применение ингаляционного NO может быть перспективным в защите как сердца, так и легких от повреждения при операциях с ИК. Однако до сих пор не известно ни одного клинического исследования, подтверждающего эффективность ингаляционного NO в предотвраще-

нии ишемически-реперфузионного повреждения сердца и легких.

**Целью настоящего исследования** явилась оценка эффективности новой технологии использования ингаляционного оксида азота в защите сердца и легких при выполнении операций с искусственным кровообращением.

## Материалы и методы

Настоящее исследование является рандомизированным, одноцентровым, проспективным. Работа выполнена в Приволжском исследовательском медицинском университете (Н. Новгород) на базе Специализированной кардиохирургической клинической больницы им. академика Б.А. Королева в период с сентября 2016 г. по сентябрь 2019 г. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено этическим комитетом Специализированной кардиохирургической клинической больницы им. академика Б.А. Королева.

**Пациенты.** В исследование включены 90 пациентов обоего пола, которым были выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные процедуры в условиях ИК. После проведения рандомизации исследования (метод конвертов) созданы три группы: в 1-й (n=30) — контрольной — использовали стандартный протокол анестезиологического обеспечения операции и ИК; во 2-й (n=30) проводили

ингаляцию NO (20 ppm) до и после ИК; в 3-й (n=30) ингаляцию NO (20 ppm) осуществляли в течение всей операции, включая период ИК, при этом во время ИК выполняли также перфузию легочной артерии и вентиляцию легких.

Группы не отличались по исследуемым показателям. Демографические данные пациентов, а также их исходное состояние представлены в табл. 1.

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных исследуемых групп

Показатели	Группы		
	1-я (n=30) — контроль	2-я (n=30) — NO до и после ИК	3-я (n=30) — NO в течение всей операции
Пол, абс. число/%:			
мужской	12/40,0	13/43,4	13/43,4
женский	18/60,0	17/56,6	17/56,6
Возраст, лет (M±σ)	54,1±1,4	57,9±1,0	58,6±1,4
Функциональный класс (NYHA), абс. число/%:			
III	28/93,3	29/96,6	27/90,0
IV	2/6,6	1/3,3	3/10,0
Недостаточность кровообращения, степени, абс. число/%:			
IIA	27/90,0	27/90,0	23/76,6
IIB	3/10,0	3/10,0	6/20,0
III	0	0	1/3,3
Фракция выброса левого желудочка, % (M±σ)	56,0±1,5	58,3±1,2	53,4±1,4

Таблица 2

## Характер выполненных операций, абс. число/%

Характер операций	Группы		
	1-я (n=30) — контроль	2-я (n=30) — NO до и после ИК	3-я (n=30) — NO в течение всей операции
Одноклапанная коррекция	13/43,3	9/30,0	5/16,6
Двухклапанная коррекция	8/26,6	10/33,3	16/53,3
Трехклапанная коррекция	2/6,6	5/16,6	2/6,6
Сочетанные операции	7/23,3	5/16,6	7/23,3
Прочие операции	0	1/3,3	0

Таблица 3

## Основные показатели операционного периода у больных исследуемых групп (M±σ)

Показатель операционного периода	Группы		
	1-я (n=30) — контроль	2-я (n=30) — NO до и после ИК	3-я (n=30) — NO в течение всей операции
Время ИК, мин	98,6±37,1	106,0±33,4	104,8±33,2
Время пережатия аорты, мин	80,2±32,8	75,5±24,6	80,3±27,9

Все пациенты прошли предоперационную подготовку, после чего им были выполнены оперативные вмешательства в зависимости от характера поражения клапанов сердца и сочетанные вмешательства в условиях нормотермического ИК и кристаллоидной фармакоологической кардиopleгии (Кустодиол, Германия). Характер выполненных операций представлен в табл. 2.

Основные показатели операционного периода (время ИК и время пережатия аорты) у больных трех групп представлены в табл. 3. Сравнение проведено по критерию Newman-Keuls (ANOVA), статистически значимых различий между группами не выявлено.

**Методики применения ингаляционного оксида азота.** Для ингаляционной терапии во всех случаях использовали аппарат «Тианокс» (РФЯЦ-ВНИИЭФ, Россия) (см. рисунок), который обеспечивает синтез NO из воздуха непосредственно во время проведения терапии, подачу его в дыхательный контур пациента, регулировку и непрерывный мониторинг концентрации NO/NO<sub>2</sub> в дыхательной смеси. Ингаляционная подача оксида у больных 2-й и 3-й групп на этапах до и после ИК проводилась в инспираторную часть дыхательного контура. Для ингаляционной терапии использовали специальный дыхательный контур ф. Intersurgical (Великобритания). Величина газотока ингалируемого NO составляла 300–400 мл/мин с концентрацией 23,7±0,62 ppm в потоке свежего кислорода, общее время ингаляции — 2–4,5 ч. Контроль подаваемой ингаляционной смеси проводили с помощью электрохимического NO/NO<sub>2</sub>-анализатора. Средняя концентрация NO<sub>2</sub> составляла 0,4–1,5 (0,9±0,07) ppm. У пациентов 3-й группы одновременно с ингаляцией NO во время ИК осуществляли перфузию легочной артерии оксигенированной кровью и искусственную вентиляцию легких сниженными объемами [15, 16].

**Методы исследования.** С целью изучения эффективности защитного действия ингаляционного NO на сердце проводили определение уровня тропонина I (сTn I) на разных этапах: 1) при поступлении пациента в операционную (исходно); 2) через 12 ч после операции; 3) через 24 ч после операции; 4) через 48 ч после операции. Исследование тропонина I в плазме выполняли с помощью тест-системы



Аппарат ингаляционной терапии  
«Тианокс» (Россия)

PATHFAST cTnI, предназначенной для диагностики на анализаторе PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corp., Япония).

Для оценки эффективности защитного действия ингаляционного NO на легкие изучали изменения функциональных показателей легких: статического легочного комплайенса, отношения парциального напряжения  $O_2$  и концентрации  $O_2$  на вдохе ( $PaO_2/FiO_2$ ), альвеолярно-артериальной разницы по кислороду ( $AaPO_2$ ), показателя роста внутрилегочного шунтирования крови (F-shunt). Исследование указанных показателей осуществляли на следующих этапах: 1) исходном, после интубации трахеи и начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ); 2) перед началом ИК; 3) после окончания ИК; 4) по окончании операции, перед переводом больного в ОРИТ. Кроме названных, исследовали следующие клинические показатели: характер восстановления сердечной деятельности после ишемии; динамику инотропного числа — VIS (vasoactive-inotropic score); частоту развития послеоперационной легочной дисфункции, которая определялась при нарушении газообмена (артериальная гипоксемия, снижение индекса оксигенации ниже 200 и снижение показателей механики легких (снижение легочного комплайенса)); частоту развития острой дыхательной недостаточности (ОДН); продолжительность респираторной поддержки с момента поступления пациента в ОРИТ; продолжительность пребывания пациента в ОРИТ; наличие других послеоперационных осложнений (острой сердечно-сосудистой недостаточности — ОССН, синдрома полиорганной недостаточности — СПОН, острого нарушения мозгового кровообращения, кровотечения); госпитальную летальность.

**Статистический анализ** проведен при помощи программ Microsoft Excel 2003, Biostatistics v. 4.03 и Statistica 6.0. Результаты исследования были обработаны в соответствии с правилами вариационной статистики. Характер распределения данных оценивали с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для данных, соответствующих закону о нормальном распределении, вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Для проверки достоверности различий между средними величинами в исследуемых группах выполняли дисперсионный анализ (ANOVA) с помощью сравнения дисперсий этих групп. При проведении попарного множественного сравнения применяли параметрический критерий Newman–Keuls (ANOVA) для множественных сравнений [17]. Межгрупповое сравнение осуществляли по критерию  $\chi^2$ . Результаты всех тестов считали статистически значимыми при значении ниже критического, т.е.  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

По показателям восстановления сердечной деятельности после кардиopleгии у пациентов исследуемых групп не отмечено статистически значимого различия. Так, частота самостоятельного восстановления после снятия зажима с аорты составила 76,6% у пациентов 1-й группы, 80,0% — 2-й и 83,3% — у больных 3-й группы.

Влияние ингаляционного NO на степень тяжести контракционной дисфункции миокарда изучалось нами по динамике зависимости пациентов от инотропной и вазопрессорной терапии и степени выраженности кардиотонической поддержки. Не выявлено статистически значимого различия показателя VIS (вазоактивный генотропный результат) после окончания ИК и в конце операции во всех исследуемых группах.

Изменение уровня cTnI на этапах послеоперационного периода представлено в табл. 4. Исходные предоперационные уровни тропонина I не имели статистически значимых различий у пациентов всех исследуемых групп. После окончания операции уровень cTnI статистически значимо возрастал во всех группах пациентов: до  $2,62 \pm 0,20$  нг/мл — в 1-й, до  $1,92 \pm 0,30$  нг/мл — во 2-й и до  $1,93 \pm 0,10$  нг/мл — в 3-й. При этом необходимо отметить, что этот уровень был статистически значимо ниже у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й, разницы между больными в этих группах не выявлено.

Через 12 ч после операции у исследуемых всех групп отмечено статистически значимое возрастание уровня cTnI по сравнению с предыдущим этапом, при этом у пациентов 2-й и 3-й групп он был статистически значимо ниже, чем у больных 1-й группы.

Через 24 ч после операции происходило снижение уровня cTnI во всех группах пациентов.

Таблица 4

Динамика содержания тропонина I в послеоперационном периоде, нг/мл (M±σ)

Группы	Исходное значение	После операции	Через 12 ч	Через 24 ч	Через 48 ч
1-я (контроль)	0,03±0,03	2,62±0,87*	3,41±1,73*	2,54±1,11*	1,65±0,63*
2-я (NO до и после ИК)	0,01±0,00	1,72±0,95**	2,47±0,88**	2,29±0,81*	2,01±1,40*
3-я (NO в течение всей операции)	0,02±0,01	1,87±0,61**	1,71±0,56**	1,75±0,77*	0,80±0,40**#

\* — статистически значимые различия значений по сравнению с исходным этапом исследования; † — статистически значимые различия значений по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе; # — статистически значимые различия значений по сравнению со 2-й группой на аналогичном этапе.

На данном этапе исследования статистически значимых различий его у больных исследуемых групп не выявлено.

Через 48 ч после операции также происходило снижение уровня сТн I во всех группах больных: до 1,95±0,14 нг/мл — в 1-й группе, до 2,0±0,33 нг/мл — во 2-й и до 1,37±0,29 нг/мл — в 3-й. На данном этапе исследования уровень сТн I был статистически значимо ниже у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и

2-й. Между пациентами 1-й и 2-й групп значимой разницы по данному показателю не отмечено.

Таким образом, проведенное клиническое исследование подтвердило наличие защитного эффекта ингаляционного оксида азота на миокард, который проявился в более низких уровнях послеоперационного сТн I у пациентов 2-й и 3-й групп. Сравнительная оценка эффективности технологии применения ингаляционного NO показала ее преимущество в случае постоянного применения NO (у пациентов 3-й группы) при сочетании с перфузией легочной артерии и вентиляции легких во время ИК.

Изменения функциональных показателей легких в группах: альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, F-shunt, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, статического легочного комплайенса — представлены в табл. 5. Исходные данные всех исследуемых функциональных показателей, а также их динамика до ИК не имели статистически значимых различий между группами.

После ИК не отмечено статистически значимых изменений показателя AaPO<sub>2</sub> у пациентов всех исследуемых групп. В конце операции этот показатель статистически значимо возрастал на 29,6 и 35,8% в 1-й и 2-й группе соответственно (по сравнению с исходными данными). На этом этапе исследования при межгрупповом сравнении показатель AaPO<sub>2</sub> был статистически значимо выше у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й и 3-й группами. Не отмечено статистически значимых изменений показателя AaPO<sub>2</sub> у пациентов 3-й группы на всех этапах исследования.

Изменения показателя F-shunt после ИК выявили статистически значимое его повышение от исходного (на 40,7%) у 1-й группы пациентов при отсутствии значимых изменений во 2-й и 3-й группах больных. На данном этапе значение показателя во 2-й и 3-й группах было статистически значимо ниже, чем в 1-й. Значимой разницы его во 2-й и 3-й группах не установлено.

В конце операции отмечено возрастание

Таблица 5

Изменения функциональных показателей легких (M±σ)

Этап исследования	Группы		
	1-я (n=30) — контроль	2-я (n=30) — NO до и после ИК	3-я (n=30) — NO в течение всей операции
<b>Альвеолярно-артериальная разница по кислороду</b>			
Начало операции	177,4±65,0	204,7±62,4	210,2±65,9
Перед ИК	186,9±57,8	191,8±66,6	212,6±90,6
После ИК	210,9±74,9	233,0±78,6	214,4±79,5
После операции	229,8±67,0*	278,1±82,4*	238,5±79,0
<b>Показатель F-shunt</b>			
Начало операции	2,73±0,81	2,67±0,84	2,74±0,87
Перед ИК	2,79±0,50	2,50±0,87	2,75±1,21
После ИК	3,85±1,03*	3,04±1,04†	2,82±1,05†
После операции	4,23±0,82*	3,75±1,09**	3,13±1,05†#
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>			
Начало операции	394,3±100,2	446,8±83,2	434,6±86,2
Перед ИК	375,9±72,3	457,1±97,2	432,8±123,7
После ИК	325,6±102,6*	404,9±112,1	431,2±104,9
После операции	283,0±98,7*	344,8±114,8*	395,7±104,0†
<b>Легочный комплайнс</b>			
Начало операции	55,5±7,9	58,6±14,1	51,8±16,4
Перед ИК	54,0±8,8	59,3±14,1	50,8±17,6
После ИК	49,7±9,6*	59,5±14,0†	54,8±17,2
После операции	47,1±8,7*	56,5±14,7†	57,3±19,4†

\* — статистически значимые различия значений по сравнению с исходным этапом исследования; † — статистически значимые различия значений по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе; # — статистически значимые различия значений по сравнению со 2-й группой на аналогичном этапе.

показателя F-shunt в 1-й группе на 55,5% от исходного, во 2-й группе — на 42,3% и в 3-й группе — на 14%, при этом изменения у пациентов 1-й и 2-й групп статистически значимы. На данном этапе исследования при межгрупповом сравнении значения F-shunt у больных 3-й группы были статистически значимо ниже, чем у пациентов 1-й и 2-й групп. Не отмечено статистической значимости различий значений F-shunt между 1-й и 2-й группами. Важно подчеркнуть, что статистически значимых изменений показателя F-shunt у пациентов 3-й группы не было на всех этапах исследования.

Анализ показателя  $PaO_2/FiO_2$  после ИК выявил статистически значимое снижение его значений по сравнению с исходным у 1-й группы пациентов на 17,4% при отсутствии значимых изменений у пациентов 2-й и 3-й групп. При межгрупповом сравнении между этими группами не выявлено статистически значимых различий.

В конце операции отмечено снижение показателя  $PaO_2/FiO_2$  в 1-й группе на 25,4% от исходного, во 2-й группе — на 22,8% и в 3-й группе — на 8,9%, причем эти изменения были статистически значимыми у пациентов 1-й и 2-й групп. При межгрупповом сравнении не отмечено статистически значимой разницы между 1-й и 2-й группами больных, а также между 2-й и 3-й группами, при этом на данном этапе значения  $PaO_2/FiO_2$  в 3-й группе были статистически значимо выше, чем в 1-й группе. Следует подчеркнуть, что не отмечено статистически значимых изменений показателя  $PaO_2/FiO_2$  у пациентов 3-й группы на всех этапах исследования.

Анализ легочного комплайенса после ИК выявил статистически значимое его снижение на 10,4% от исходного у пациентов 1-й группы, при этом во 2-й и 3-й группах его изменения были статистически незначимы. Значения легочного комплайенса у пациентов 2-й группы на данном этапе исследования были статистически значимо выше, чем у больных 1-й группы. При сравнении 2-й и 3-й групп не выявлено статистически значимых отличий.

После операции легочный комплайенс статистически значимо снизился на 15,1% от исходного в 1-й группе, у пациентов 2-й и 3-й групп снижение было недостоверным и меньшим по сравнению с 1-й группой. Важно подчеркнуть, что статистически значимых изменений данного показателя у пациентов 2-й и 3-й групп не наблюдалось на всех этапах исследования.

Таким образом, проведенная работа показала, что при стандартном протоколе обеспечения операций после ИК происходит ухудшение функциональных показателей легких, а именно повышение значений альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, рост внутрилегочного шунтирования крови, снижение оксигенации крови ( $PaO_2/FiO_2$ ), снижение статического легочного комплайенса. Применение ингаляции NO до и после ИК или же ингаляция NO в течение всей операции (в сочетании

с проведением перфузии легочной артерии и вентиляции легких во время ИК) позволяли эффективно сохранять значения легочного комплайенса и оксигенирующей функции легких. Не выявлено статистически значимых изменений в показателях легочного комплайенса и  $PaO_2/FiO_2$  в зависимости от варианта ингаляции NO (до и после ИК или же в течение всей операции). Использование метода постоянной ингаляции NO во время операции (в комбинации с перфузией легочной артерии и вентиляцией легких во время ИК) статистически значимо снижало рост внутрилегочного шунтирования и альвеолярно-артериальную разницу после окончания ИК.

Все включенные в исследование пациенты после операции на сердце в условиях ИК были выписаны из клинических отделений больницы в удовлетворительном состоянии с клиническим улучшением по основной патологии. Диагностику дисфункции легких в раннем послеоперационном периоде проводили на основании нарушений в механике легких (снижение статического легочного комплайенса) и нарушений газообмена (развитие артериальной гипоксемии) после ИК. Диагностику нарушений газообмена выполняли на основании снижения значения  $PaO_2/FiO_2$  ниже 200. Развитие легочной дисфункции и острой дыхательной недостаточности было статистически значимо ниже у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группами. Межгрупповое сравнение проводили по критерию  $\chi^2$ . Среди больных 1-й группы легочная дисфункция наблюдалась у трех человек (10,0%), из них у двоих (6,6%) развилась ОДН. Среди пациентов 2-й группы легочная дисфункция наблюдалась у двух человек (6,6%), из них у одного пациента (3,3%) развилась ОДН. Не было отмечено развития послеоперационной легочной дисфункции у пациентов 3-й группы.

Сравнительная оценка сроков активизации больных трех групп проводилась по критерию  $\chi^2$ . Продемонстрирована статистически значимо более ранняя активизация у больных 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й, причем у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й сроки активизации были статистически значимо более быстрыми. В первые 8 ч после операции в 1-й группе было активизировано только 17 больных (56,6%), в то время как во 2-й и 3-й — 22 (73,3%) и 26 (86,6%) соответственно. Летальных исходов не отмечено во всех трех исследуемых группах.

Сравнительная оценка частоты развития послеоперационных осложнений у больных всех групп (сравнение проводилось по критерию  $\chi^2$ ) не выявила значимой более низкой частоты развития осложнений у пациентов 3-й группы по сравнению с другими. При этом не установлено статистически значимых различий в частоте развития послеоперационных осложнений у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й. Этот показатель в 1-й группе составил 16,6%, из которых в 6,6% случаев развилась ОССН, в 6,6% — ОДН и в 3,3% — СПОН. У пациентов 2-й группы осложнения

развились в 10,0% случаев, все в равном количестве — по 3,33%. У пациентов 3-й группы развитие послеоперационного осложнения (коагулопатического кровотечения) отмечено только в одном случае (3,3%), при этом не выявлено связи с применяемыми технологиями.

Таким образом, проведение ингаляционной терапии оксидом азота во время операций на клапанах сердца по предлагаемой нами методике оказывало выраженный положительный эффект на течение раннего послеоперационного периода, что проявилось как в снижении частоты развития послеоперационной легочной дисфункции и острой дыхательной недостаточности, так и в уменьшении времени активизации больных после операции.

## Обсуждение

Количество клинических исследований о применении оксида азота с целью улучшения защиты миокарда при выполнении операций на сердце в условиях ИК и кардиоплегической остановки сердца крайне немногочисленно, и все они посвящены введению препарата в контур экстракорпоральной циркуляции. Первая публикация была сделана в 2004 г. J. Gianetti с соавт. [18]. Авторы исследовали влияние ингаляционного NO (20 ppm), назначаемого в течение 8 ч во время и после ИК, и сделали вывод, что NO, ингалируемый с низкой концентрацией, способен снижать высвобождение маркеров повреждения миокарда и противодействовать развитию субклинической левожелудочковой дисфункции во время и сразу после ИК. Все последующие исследования [19–21] также описывали введение газообразного NO в контур ИК и подтвердили его кардиозащитное действие, которое было связано с более низкими уровнями VIS и кардиоспецифическими маркерами крови сTn I и СК-МВ. Клинических исследований, посвященных другим технологиям применения ингаляционного оксида азота при операциях с ИК, в доступной литературе мы не нашли.

Нами были использованы две альтернативные технологии применения NO: при одной (традиционной) мы ингалировали NO (20 ppm) через аппарат ИВЛ до и после ИК; при другой (предложенной нами) ингаляцию выполняли в течение всей операции, включая период ИК, при этом во время ИК проводили перфузию легочной артерии и вентиляцию легких. При обеих технологиях препарат поступал в кровь ингаляционным путем через альвеолярную мембрану легких и исключался его контакт с синтетической мембраной оксигенатора, особенности взаимодействия с которой до настоящего времени не изучены. Таким образом, физиологический ингаляционный путь подачи газообразного агента является неоспоримым преимуществом используемых нами технологий.

Известно, что защитный эффект ингаляций NO в отношении сердца связан с увеличением количест-

ва метаболитов NO в крови до уровня, достаточного для снижения ишемически-реперфузионного повреждения миокарда [10]. Именно этим можно объяснить факт более высокого защитного действия на миокард у пациентов 3-й группы, когда NO использовался в течение более длительного времени (на протяжении всей операции, 3,5–4,5 ч), по сравнению со 2-й группой, в которой его применяли только до и после ИК (на протяжении 1,0–1,5 ч).

Результаты нашего исследования функциональных показателей легких у пациентов контрольной группы демонстрируют статистически значимый рост показателей альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, рост внутрилегочного шунтирования, снижение показателя оксигенации и легочного комплайенса после ИК. Представленные в исследовании функциональные изменения легких у данной группы пациентов объясняют появление легочных осложнений в раннем послеоперационном периоде, а именно развитие послеоперационной легочной дисфункции у 10,0% пациентов с формированием острой дыхательной недостаточности в 6,6% случаев. Развитие послеоперационных легочных осложнений, по-видимому, является следствием ишемически-реперфузионного повреждения легких. Полученные нами данные о повреждении легких во время ИК согласуются с результатами ранее проведенных исследований [22–24].

У пациентов 2-й группы отмечены сохранность значений AaPO<sub>2</sub> и легочного комплайенса в течение всей операции, а также снижение частоты развития ранних послеоперационных осложнений, что может говорить о наличии защитного эффекта данной технологии в отношении легких. По-видимому, здесь речь должна идти об эффекте фармакологического preconditionирования ткани легкого, индуцируемого ингаляцией NO [11–13].

У пациентов 3-й группы при выполнении вентиляции и кровоснабжения легких в течение всей операции, включая период ИК, в легких постоянно сохраняются хорошо вентилируемые участки, что позволяет эффективно действовать экзогенному NO. Тем самым снижается интраоперационное повреждение ткани легкого. Подтверждением сказанному являются высокая сохранность функциональных показателей легких (AaPO<sub>2</sub>, F-shunt, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, комплайнс легких) и отсутствие ранних послеоперационных осложнений, связанных с легочной функцией.

Данная технология была успешно внедрена в клиническую практику. На ее разработку получен патент РФ.

## Заключение

Разработанная технология применения ингаляционного оксида азота, включающая использование его в течение всей операции с искусственным кровообращением совместно с перфузией легочной артерии и

вентиляцией легких, оказывает клинически выраженный защитный эффект в отношении сердца и легких.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

## Литература/References

1. Naveed A., Azam H., Murtaza H.G., Ahmad R.A., Raza Baig M.A. Incidence and risk factors of pulmonary complications after cardiopulmonary bypass. *Pak J Med Sci* 2017; 33(4): 993–996, <https://doi.org/10.12669/pjms.334.12846>.

2. Apostolakis E., Filos K.S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 2010; 25(1): 47–55, <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x>.

3. Hirao S., Masumoto H., Minatoya K. Rat cardiopulmonary bypass models to investigate multi-organ injury. *Clin Surg* 2017; 2: 1509.

4. Шлякто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопротекции: патофизиологические и клинические аспекты. *Сердечная недостаточность* 2008; 9(1): 4–10.

Shlyakhto E.V., Nifontov E.M., Galagudza M.M. Pre- and postconditioning as methods of cardiocytoprotection: pathophysiological and clinical aspects. *Serdechna nedostatochnost'* 2008; 9(1): 4–10.

5. Лалетин Д.А., Баутин А.Е., Рубинчик В.Е., Науменко В.С., Алексеев А.А., Михайлов А.П. Параллели между гемодинамическим профилем и активностью биомаркеров при различных формах острой сердечной недостаточности в раннем периоде после коронарного шунтирования. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2015; 12(2): 27–33.

Laletin D.A., Bautin A.E., Rubinchik V.E., Naumenko V.S., Alekseyev A.A., Mikhailov A.P. Parallels between the hemodynamic profile and biomarkers activity in different forms of acute heart failure in the early period after aortocoronary bypass. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* 2015; 12(2): 27–33.

6. Hataishi R., Rodrigues A.C., Neilan T.G., Morgan J.G., Buys E., Shiva S., Tambouret R., Jassal D.S., Raher M.J., Furutani E., Ichinose F., Gladwin M.T., Rosenzweig A., Zapol W.M., Picard M.H., Bloch K.D., Scherrer-Crosbie M. 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, <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01172.2005>.

7. Liu X., Huang Y., Pokreisz P., Vermeersch P., Marsboom G., Swinnen M., Verbeken E., Santos J., Pellens M., Gillijns H., Van de Werf F., Bloch K.D., Janssens S. Nitric oxide inhalation improves microvascular flow and decreases infarction size after myocardial ischemia and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(8): 808–817, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.069>.

8. Nagasaka Y., Fernandez B.O., Garcia-Saura M.F., Petersen B., Ichinose F., Bloch K.D., Feelisch M., Zapol W.M. Brief periods of nitric oxide inhalation protect against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*

2008; 109(4): 675–682, <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318186316e>.

9. Nagasaka Y., Buys E.S., Spagnolli E., Steinbicker A.U., Hayton S.R., Rauwerdink K.M., Brouckaert P., Zapol W.M., Bloch K.D. Soluble guanylate cyclase- $\alpha_1$  is required for the cardioprotective effects of inhaled nitric oxide. *Am J Physiol* 2011; 300: H1477–H1483, <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00948.2010>.

10. Nagasaka Y., Fernandez B.O., Steinbicker A.U., Spagnolli E., Malhotra R., Bloch D.B., Bloch K.D., Zapol W.M., Feelisch M. Nitric oxide pharmacological preconditioning with inhaled nitric oxide (NO): organ-specific differences in the lifetime of blood and tissue NO metabolites. *Nitric Oxide* 2018; 80: 52–60, <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.08.006>.

11. Passero D., Martin E.L., Davi A., Mascia L., Rinaldi M., Ranieri V.M. The effects of inhaled nitric oxide after lung transplantation. *Minerva Anestesiol* 2010; 76(5): 353–361.

12. Schütte H., Witzentrath M., Mayer K., Rosseau S., Seeger W., Grimminger F. Short-term “preconditioning” with inhaled nitric oxide protects rabbit lungs against ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2001; 72(8): 1363–1370, <https://doi.org/10.1097/00007890-200110270-00005>.

13. Waldow T., Alexiou K., Witt W., Wagner F.M., Kappert U., Knaut M., Matschke K. Protection of lung tissue against ischemia/reperfusion injury by preconditioning with inhaled nitric oxide in an in situ pig model of normothermic pulmonary ischemia. *Nitric Oxide* 2004; 10(4): 195–201, <https://doi.org/10.1016/j.niox.2004.04.006>.

14. Waldow T., Witt W., Ulmer A., Janke A., Alexiou K., Matschke K. Preconditioning by inhaled nitric oxide prevents hyperoxic and ischemia/reperfusion injury in rat lungs. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(2): 418–429, <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2007.10.005>.

15. Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Сандалкин Е.В., Медведев А.П., Гамзаев А.Б., Журко С.А., Чигинев В.А. Защита сердца и легких при анестезиолого-перфузионном обеспечении операций на клапанах сердца. *Клиническая физиология кровообращения* 2014; 4: 50–59.

Pichugin V.V., Mel'nikov N.Yu., Sandalkin E.V., Medvedev A.P., Gamzaev A.B., Zhurko S.A., Chiginev V.A. Heart and lungs protection techniques in anesthetic and perfusion management of heart valves surgery. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrascheniya* 2014; 4: 50–59.

16. Пичугин В.В., Бобер В.В., Домнин С.Е., Никольский В.О., Богуш А.В., Чигинев В.А. Эффективность методов защиты легких у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца. *Медицинский альманах* 2017; 3: 130–136.

Pichugin V.V., Bober V.V., Domnin S.E., Nikol'skiy V.O., Bogush A.V., Chiginev V.A. The effectiveness of lung protection methods in patients with high pulmonary hypertension in the correction of valvular heart disease. *Medicinskij al'manah* 2017; 3: 130–136.

17. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М: Практика; 1998; 459 с.

Glants S. *Mediko-biologicheskaja statistika* [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika; 1998; 459 p.

18. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S., Vassalle C., De Filippis R., Kacila M., Farneti P.A., Clerico A., Biagini M.A. 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(1): 44–50, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2002.08.001>.

19. Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T., Dixon D., Raithel S., Gandhi S.K., Huddleston C.B. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children — a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146(3): 530–536, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.100>.

20. James Ch., Millar J.C., Horton S., Brizard C.P., Molesworth C., Butt W. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2016; 42(11): 1744–1752, <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4420-6>.

21. Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Yu.K., Svirko Yu.S., Lomivorotov V.V., Mikheev S.L., Kozlov B.N., Shipulin V.M., Nenakhova A.A., Anfinogenova Ya.J. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157(6): 2328–2336. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.117>.

22. Macedo F.I., Carvalho E.M., Gologorsky E., Salerno T. Gas exchange during lung perfusion/ventilation during cardiopulmonary bypass: preliminary results of a pilot study. *Open J Cardiovasc Surg* 2010; 3: 1–7, <https://doi.org/10.4137/OJCS.S4109>.

23. Schlensak C., Doenst T., Preusser S., Wunderlich M., Kleinschmidt M., Beyersdorf F. Bronchial artery perfusion during cardiopulmonary bypass does not prevent ischemia of the lung in piglets: assessment of bronchial artery blood flow with fluorescent microspheres. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(3): 326–331, [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(01\)00581-4](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(01)00581-4).

24. Schlensak C., Doenst T., Preusser S., Wunderlich M., Kleinschmidt M., Beyersdorf F. Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: a potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(6): 1199–1205, <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.121977>.