

Оксид азота в терапии критических состояний новорожденных и недоношенных детей

А.А.Буров , В.В.Зубков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

Резюме

Острая (ОНЛГ) и хроническая (ХНЛГ) неонатальная легочная гипертензия (ЛГ) сопровождают все критические синдромы у новорожденных детей, как врожденные, так и приобретенные. Все селективные вазодилататоры для новорожденных и недоношенных детей в Российской Федерации имеют статус офф-лейбл. **Целью** работы явилось структурирование данных по патогенезу ОНЛГ и ХНЛГ у новорожденных и недоношенных детей, определение патогенетических и клинических аспектов применения ингаляций оксида азота (iNO) в неонатологии и описание опыта применения принципиально новой технологии генерации NO из воздуха аппаратом «Тианокс». **Заключение.** Ингаляция NO у новорожденных и недоношенных детей является проверенной «спасающей» технологией при ОНЛГ и ХНЛГ с высоким уровнем доказательности. Применение технологии iNO с помощью генератора NO является доступной и максимально проработанной методикой в терапии указанной патологии новорожденных детей.

Ключевые слова: острая неонатальная легочная гипертензия, хроническая неонатальная легочная гипертензия, оксид азота, персистирующая легочная гипертензия новорожденных, бронхолегочная дисплазия, недоношенные новорожденные, новорожденные.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Буров А.А., Зубков В.В., 2024

Для цитирования: Буров А.А., Зубков В.В. Оксид азота в терапии критических состояний новорожденных и недоношенных детей. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 340–349. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-340-349

Nitric oxide in the treatment of critical conditions in newborns and premature infants

Artem A. Burov , Viktor V. Zubkov

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation: ul. Academica Oparina, Moscow, 4117997, Russia

Abstract

Acute and chronic neonatal pulmonary hypertension accompany all critical syndromes in newborns, both congenital and acquired. Use of all selective vasodilators for newborns and premature infants is off-label in the Russian Federation. **The aim** of the paper is to structure data on the pathogenesis of acute and chronic neonatal pulmonary hypertension in newborns and premature infants; to determine the pathogenetic and clinical aspects of the use of inhaled nitric oxide in neonatology; and to describe the experience of using a fundamentally new technology for generating nitrogen oxide from air with the Tianox apparatus. **Conclusion.** Inhaled nitric oxide is a proven, high-quality rescue technology for acute and chronic neonatal pulmonary hypertension in newborns and preterm infants. Inhalation of nitric oxide with the use of a nitric oxide generator is an affordable and the most thoroughly developed technique in this population.

Key words: acute neonatal pulmonary hypertension, chronic neonatal pulmonary hypertension, nitric oxide (NO), persistent pulmonary hypertension of newborns (PPHN), bronchopulmonary dysplasia, premature newborns, newborns.

Conflict of interest. The authors have not declared a conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship.

© Burov A.A., Zubkov V.V., 2024

For citation: Burov A.A., Zubkov V.V. Nitric oxide in the treatment of critical conditions in newborns and premature infants. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 340–349 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-340-349

Острая (ОНЛГ) и хроническая (ХНЛГ) неонатальная легочная гипертензия (ЛГ) сопровождается практически все врожденные и приобретенные критические синдромы у новорожденных и недоношенных детей. Однако в Российской Федерации все селективные вазодилататоры для новорожденных имеют статус офф-лейбл.

Целью исследования явилось определение места принципиально новой технологии генерации оксида

азота (NO) из атмосферного воздуха в целевой терапии новорожденных и недоношенных детей.

Сегодня накоплен довольно большой объем знаний относительно эндогенного и экзогенного эффектов NO. По терапевтическим эффектам на организм человека выделяются следующие свойства NO:

- при использовании вазодилатирующего NO расширяются сосуды малого круга кровообращения,

что приводит к эффекту снижения давления в системе легочной артерии;

- кардиопротективный эффект — под воздействием NO снижается ишемическое повреждение миокарда на разных этапах кардиохирургического лечения;
- ингибирование адгезии и агрегации тромбоцитов (дисфункция эндотелия легочных сосудов приводит к развитию тромбозов, прогрессированию ЛГ и ухудшению функции легких, в частности оксигенации);
- антибактериальный, антимикотический и противовирусный эффекты.

На сегодняшний день все больше специалистов (неонатологи, анестезиологи-реаниматологи, кардиохирурги и кардиологи, пульмонологи, трансплантологи, реабилитологи) проявляют заинтересованность в методике применения ингаляционного NO (iNO).

Критические состояния у новорожденных и недоношенных детей

ОНЛГ и ХНЛГ (чаще используется термин «персистирующая ЛГ новорожденных» — ПЛГН) остается тяжелым неонатальным заболеванием с сохраняющейся высокой летальностью. Распространенность данного заболевания составляет 2–3 случая на 1 000 новорожденных, однако должная доказательная база по применению большинства препаратов, используемых в неонатологии в качестве селективных вазодилаторов, пока отсутствует. Основной проблемой терапии ПЛГН в Российской Федерации остается статус офф-лейбл практически всех специализированных препаратов, а представленные классификации не в полной мере отражают патогенез и этиологию реализации и течения ЛГ у новорожденных и недоношенных [1, 2].

В неонатальной практике с 2021 г. предложена новая классификация ЛГ у новорожденных и недоношенных детей с выделением острой и хронической стадий, а также 3 фенотипов неонатальной ЛГ [3]:

- неправильное развитие легочной сосудистой сети с нормальной паренхимой легких и повышенным легочно-сосудистым сопротивлением (ЛСС);
- дезадаптация легочных сосудов с патологией паренхимы;
- изменение легочного кровотока и давления заклинивания легочных капилляров через легочный венозный застой или недостаточность кровообращения.

К фенотипу ОНЛГ у новорожденных и недоношенных относятся следующие заболевания:

- **неправильное развитие легочной сосудистой сети** с нормальной паренхимой легких и повышенным ЛСС (альвеолярно-капиллярная дисплазия, гипоплазия легких, ацинозная дисплазия, легочная интерстициальная лимфангиэктазия, идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛГ при трисомии 21-й хромосомы, болезнях обмена, хронической плацентарной дисфункции, полицитемии);

- **дезадаптация легочных сосудов с патологией паренхимы** (респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных, транзиторное тахипноэ новорожденных, синдром аспирации мекония, врожденная и неонатальная пневмония, синдром утечки воздуха — пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард, врожденный неонатальный сепсис, тяжелая асфиксия при рождении);
- **изменение легочного кровотока и давления заклинивания легочных капилляров через легочный венозный застой и недостаточность кровообращения** (кистозно-аденоматозная мальформация легких, аневризма вены Галена, мальформации печени), лево-правый шунт на открытом артериальном протоке (ОАП), врожденные пороки развития сердца (ВПС) — тотальный аномальный дренаж легочных вен, синдром гипоплазии левого сердца, коарктация аорты, левожелудочковая (ЛЖ) недостаточность кровообращения, врожденная цитомегаловирусная инфекция.

Основным заболеванием при фенотипе ХНЛГ является бронхолегочная дисплазия (БЛД).

Лечение ОНЛГ и ХНЛГ в основном симптоматическое и направлено на достижение адекватного снижения соотношения сопротивления легочных сосудов и общего периферического сосудистого сопротивления, а также поддержания адекватной оксигенации тканей до момента снижения сопротивления легочных сосудов. Специализированная терапия проводится в отношении всех сопутствующих паренхиматозных заболеваний легких. Принципы интенсивной терапии ОНЛГ состоят из последовательного применения следующих методов [1–5]:

- строгий лечебно-охранительный режим с применением обезболивания, седативной терапии и (по показаниям) продленной миорелаксации для предотвращения развития ЛГ-кризов;
- респираторная терапия, направленная на оптимизацию или снижение легочного объема в зависимости от наличия фонового паренхиматозного заболевания легких;
- проведение инотропной и вазопрессорной терапии на фоне оптимизации инфузионной терапии, направленной на достижение верхней границы нормы артериального давления (АД);
- применение селективных вазодилаторов для снижения тонуса легочных сосудов;
- экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) в качестве пикового метода всей интенсивной терапии при невозможности достигнуть стабилизации на фоне проводимой терапии.

Селективные вазодилаторы в неонатологии

Одним из основных и наиболее важных компонентов терапии ОНЛГ и ХНЛГ является применение селективных вазодилаторов. В настоящее время в России отсутствуют препараты, зарегистрированные для применения у новорожденных по этим показаниям. К препаратам первой линии терапии относится iNO. При недостаточном и / или отрицательном ответе

на проводимую iNO-терапию подключается инфузия простагландина E1. При ЛГ-кризе показана максимальная эффективность применения инфузии милринона или левосимендана, ко второй линии терапии относятся силденафил и бозентан [2, 4, 5].

Особое место в списке вазодилататоров занимает самый необычный препарат для применения в неонатологии — газовая смесь NO в азоте — единственный, вазоактивное действие которого у новорожденных подтверждено по данным многоцентровых клинических исследований [5, 6]. Пилотные исследования, по результатам которых показано улучшение оксигенации при использовании iNO у доношенных новорожденных с ПЛГН, выполнены более 30 лет назад. Сегодня iNO широко используется в отделениях реанимации и интенсивной терапии при различных критических патологических состояниях у новорожденных [7, 8]. По результатам последующих крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) iNO одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* (FDA), 1999) для лечения неонатальной острой гипоксемической дыхательной недостаточности, связанной с ЛГ [9, 10].

История применения оксида азота в неонатологии

В начале 1960-х гг. благодаря работам *A.M. Rudolph* и *M. Stahlman* выявлена связь РДС и ЛГ с нарушением адаптации фетального кровообращения к неонатальному. С этого времени начались изменения в подходах к лечению неонатальной ЛГ [11, 12]. Показана особенность кровообращения новорожденных, связанная с переходным кровотоком через открытый артериальный проток и открытое овальное окно [13, 14]. При обследовании *D.L. Levin et al.* (1976) новорожденных с легочными патологиями понимание этого явления углубилось и подтвердилось внелегочное шунтирование с помощью катетеризации правых отделов сердца [15]. Вскоре после этого патофизиология ПЛГН признана синдромом не только детей с РДС, но и другими патологическими состояниями, включая синдром аспирации мекония и врожденную диафрагмальную грыжу (ВДГ) [11, 16]. Спустя 2 десятилетия после первоначальных наблюдений *A.M. Rudolph* предложена концепция, которая используется до сих пор, при этом ПЛГН классифицируются по категориям, основу которых составляют следующие факторы:

- уменьшение площади поперечного сечения сосудов;
- нормальное развитие сосудов, связанное с повышенной вазоконстрикцией или вязкостью крови;
- повышенная мускулизация [17].

Хотя полезность указанных факторов подтвердилась, важно подчеркнуть значительное перекрытие между этими механизмами в клинических условиях, а также то, что у новорожденных с гипоксемической дыхательной недостаточностью и ЛГ легочное сосудистое русло может быть изменено одной или несколькими физиологическими категориями. Например, у новорожденных с синдромом аспирации мекония может наблюдаться поразительное ремоделирование

сосудов легких, а изменения тонуса сосудов и реактивности могут способствовать высокому ЛСС при гипоплазии легких, как при ВДГ [18].

Применение NO в качестве терапевтического агента началось в 1970-х гг., пионерами в этой области стали исследовательские группы *Р.Фёрчготта*, *Л.Игнарро* и *Ф.Мурада*, работа которых, посвященная изучению сигнальной оси «синтаза NO (NOS) → NO → гуанилатциклаза → гуанозин-3'-5'-циклический монофосфат», удостоена Нобелевской премии по физиологии и медицине (1998). Роль передачи сигналов эндотелиальных клеток возникла благодаря счастливому наблюдению, сделанному в лаборатории *Р.Фёрчготта*. Если срезы аорты не были тщательно изолированы, изолированные системные сосуды теряли способность к вазодилатации из-за очевидного повреждения эндотелия. Установлено, что эндотелиально-зависимое расслабление происходило за счет выработки фактора релаксации эндотелиального происхождения (*Endothelium-Derived Relaxing Factor* — EDRF) [18, 19]. Признано, что EDRF играет решающую роль в регуляции легочной вазореактивности в легких у новорожденных. По данным исследований на моделях ягнят показано, что снижению ЛСС у новорожденных способствует не только непосредственно EDRF, но также и то, что легочные артерии претерпевают изменения в процессе созревания, меняющие реактивность к EDRF [20–22]. После рождения при первых вдохах у новорожденных снижается ЛСС и связанное с этим увеличение легочного кровотока, необходимое для перестройки гемодинамики с фетального на неонатальное кровообращение [23]. Как базальный тонус сосудов, так и переходное снижение ЛСС зависят от эндогенной передачи сигналов NO [21, 24]. Эндотелиальная синтаза NO (eNOS) является основной изоформой, ответственной за продукцию NO в легких плода и новорожденного. Экспрессия eNOS в легких увеличивается на протяжении всей беременности, подготавливая сосуды легких плода к постнатальной адаптации в качестве основного органа газообмена [25, 26]. Как и в случае с доношенными животными, по данным исследования с использованием недоношенных ягнят показано, что легочное сосудистое русло плода было реактивным, а переходное снижение ЛСС было аналогичным образом опосредовано эндогенным NO [27, 28]. На основе этого физиологического опыта продемонстрировано, что при использовании iNO селективно снижается ЛСС на модели ПЛГН ягнят [27, 28]. Вскоре последовали модели неонатальных заболеваний: ПЛГН у доношенных и РДС у недоношенных, при этом продемонстрировано, что при воздействии экзогенного iNO может избирательно расширяться легочное сосудистое русло, улучшая оксигенацию, что и составило основу клинических неонатальных исследований [24, 29–32].

Применение ингаляции оксида азота в неонатологии в клинической практике

Применение iNO у новорожденных основано на фундаментальном принципе, согласно которому отмече-

но, что при расширении сосудов легочного русла без влияния на системное АД улучшается оксигенация за счет уменьшения шунтирования крови справа налево через ОАП и открытое овальное окно. Клинические и / или эхокардиографические (ЭхоКГ) данные о ЛГ являются наиболее важным фактором, который необходимо определить перед применением iNO. ЛГ у новорожденных обычно проявляется лабильной гипоксемией и клиническими признаками внелегочного шунтирования справа налево, что проявляется в виде градиента преддуکتальной и постдуکتальной сатурации кислородом $> 10\%$. Лабильная гипоксемия является результатом резкого увеличения ЛСС, приводящего к увеличению сброса крови справа налево.

По результатам многочисленных РКИ подчеркивается эффективность и безопасность iNO для доношенных и поздних недоношенных новорожденных с ПЛГН. При проведении исследований использовались различные определения ПЛГН, но в большинстве случаев в них включались новорожденные, индекс оксигенации у которых составлял > 25 .

Снижение и отмена терапии. При стартовой терапии концентрация NO составляла 20 ppm, при необходимости дробно увеличивалась до 40 ppm. Если в течение 30 мин эффекта от iNO не наблюдается, то производится отключение подачи газовой смеси и потом возобновляется через 6 ч. При положительном эффекте проводится снижение до 5 ppm за 6–24 ч с шагом в 2–5 ppm в 6 ч, снижается до 1 ppm в течение 1–5 суток с шагом в 1 ppm в течение 6–12 ч. Критериями отмены терапии NO являются следующие показатели:

- парциальное давление кислорода в артериальной крови > 50 –60 мм вод. ст.;
- инспираторная фракция кислорода $< 0,6$;
- NO – 1 ppm в течение 60 мин [33–38].

Продолжительность терапии. Средняя продолжительность применения iNO в клинических исследованиях составляла от 2 до 7 суток [9, 39, 40]. При продолжительном лечении в случае гипоплазии легких для отдельных пациентов может потребоваться увеличение длительности применения iNO [41]. При длительной потребности в терапии iNO без разрешения заболевания следует более подробно оценить состояние пациента, чтобы определить, способствуют ли другие сердечно-сосудистые заболевания или патологии легких развитию стойкого повышения ЛСС.

Токсичность терапии

Диоксид азота (NO_2). NO нестабилен в окружающем воздухе, реагируя с кислородом с образованием NO_2 , причем скорость превращения в NO_2 повышается с увеличением концентрации кислорода [42]. Токсичность NO_2 включает изменение метаболизма поверхностно-активных веществ, эпителиальную дисфункцию и воспаление. [43]. Несмотря на опасения по поводу токсичности NO_2 , стандартизация мониторинга в реальном времени привела к минимальному воздействию NO_2 . Сообщалось о значительном повышении уровня NO_2 только при использовании доз NO, превышающих 40 ppm [35].

Метгемоглобинемия. Воздействие NO на циркулирующие эритроциты приводит к образованию нитрозилгемоглобина, который быстро окисляется до метгемоглобина (MetHb). При использовании стандартных доз iNO продукция MetHb $> 2,5\%$ у новорожденных встречается редко [35]. Недоношенные новорожденные подвергаются повышенному риску повышения уровня MetHb из-за снижения экспрессии редуктазы MetHb [43, 44].

Ингибирование тромбоцитов. Сообщалось о дисфункции тромбоцитов, индуцированной NO как *in vivo*, так и *in vitro*, что вызывает обеспокоенность по поводу использования iNO у недоношенных новорожденных [45–47]. Время кровотечения может резко увеличиваться при приеме стандартных доз iNO [48].

Противопоказания к терапии iNO

Метгемоглобинемия. Окисление гемоглобина NO из состояния двухвалентного железа в трехвалентное приводит к образованию MetHb, при котором кислород-связывающая способность гемоглобина нарушается, что приводит к смещению влево кривой диссоциации кислорода гемоглобина и снижению доставки кислорода в ткани. Накопление MetHb $> 10\%$ может привести к метгемоглобемии, характеризующейся тканевой гипоксией; однако при цианозе это может не проявляться клинически до тех пор, пока уровень не достигнет > 15 –20 %. Рекомендуется отменять iNO, когда уровень MetHb превышает 4,0 %. Хотя и редко, врожденные формы метгемоглобемии, обусловленные генетическим дефицитом редуктазы цитохрома b5 или b5, могут проявляться как критическая гипоксемия [49]. Способность переноса кислорода может еще больше снизиться, если у таких новорожденных применяется iNO.

Дисфункция левого желудочка. Использование iNO у новорожденных с сердечной недостаточностью и признаками систолической или диастолической дисфункции ЛЖ без дополнительных мер по улучшению сердечной функции может усугубить гипоксемию. При дисфункции ЛЖ снижается антеградный легочный венозный кровоток, что приводит к венозной, или «посткапиллярной» ЛГ. При отеке легких, вторичном по отношению к венозной ЛГ, может ухудшаться газообмен, что способствует увеличению ЛСС. При использовании iNO кровоток в легочной артерии может увеличиться, но не приведет к устойчивому улучшению оксигенации из-за усугубления отека легких и легочного венозного застоя. К группе риска дисфункции ЛЖ относятся дети с ВДГ, гипоксемически-ишемической энцефалопатией, сепсисом и пациенты после операций с применением искусственного кровообращения. Признаки, указывающие по данным ЭхоКГ на плохую функцию ЛЖ, включают шунтирование протоков справа налево и предсердное шунтирование слева направо, регургитацию митрального клапана и дилатацию левого предсердия. Клинический эффект может быть улучшен при использовании инфузии милринона – ингибитора фосфодиэстеразы 3, при назначении которого снижается ЛСС, уменьшается постнагрузка

ЛЖ за счет системной вазодилатации и улучшается работа миокарда ЛЖ [50–52]. В неотложных ситуациях оправдано пробное подключение iNO в ожидании данных ЭхоКГ. Минимальное улучшение или ухудшение гипоксемии на фоне приема iNO является признаком дисфункции ЛЖ, при которой требуется прекращение ингаляции NO.

Врожденные пороки сердца. Поддержание доставки кислорода в ткани при ВПС с дуктус-зависимым системным кровотоком (синдром гипоплазии левого сердца, коарктация аорты) зависит от шунтирования крови справа налево через ОАП. Инфузия простагландинов E1 для поддержания проходимости ОАП действует как неспецифический вазодилатор [53]. Добавление iNO при дуктус-зависимых ВПС может значительно уменьшить или обратить вспять сброс крови справа налево, что приводит к снижению системного кровотока и острой декомпенсации. Конкретные диагнозы, которые следует оценить с помощью ЭхоКГ перед использованием iNO, включают синдром гипоплазии левых отделов сердца, критический стеноз аорты и аномалии дуги аорты (перерыв дуги аорты, критическая коарктация). Ухудшение или минимальное изменение оксигенации с началом iNO может указывать на дисфункцию ЛЖ или тотальный аномальный дренаж легочных вен. По сравнению с дисфункцией ЛЖ при тотальном аномальном дренаже легочных вен требуется срочное обследование для определения тактики кардиохирургического вмешательства.

Поддерживающее лечение легочной гипертензии

Несмотря на эффективность в улучшении оксигенации, по данным клинических исследований отмечено, что польза iNO зависит от предварительной оптимизации рекутирования легких, системной гемодинамики и работы сердца [54].

Респираторная поддержка. До 40 % новорожденных не реагируют на iNO, причем наиболее распространенной причиной неадекватного ответа является плохая альвеолярная доставка из-за недостаточного раскрытия легких. У большинства детей с ЛГ на развитие заболевания влияет основное заболевание легких. Конкретные стратегии искусственной вентиляции легких (ИВЛ) зависят от сочетания основных заболеваний дыхательных путей и паренхиматозного заболевания легких. Оптимальное рекутирование легких для налаживания газообмена и улучшения функциональной остаточной емкости не только важно для лечения ПЛГН, но также может снизить потребность в легочной вазодилаторной терапии. При небольших объемах легких экстраальвеолярная компрессия легочных сосудов приведет к гипоксемии, а выраженная гиперинфляция способствует капиллярной компрессии и внутрилегочному шунтированию. Некоторым новорожденным для увеличения рекутирования легких и поддержания оптимального дыхательного объема назначается высокочастотная (ВЧ) ИВЛ, при которой возможно избежать повреждения легких, вызванного перерастяжением [54–56]. После оптимального рекутирования легких iNO-терапия

может быть надежно проведена с использованием ИВЛ и ВЧ ИВЛ [40].

Сурфактант. Терапевтический эффект iNO зависит от поддержания альвеолярно-капиллярной системы. При наличии данных за неполное рекутирование легких, несмотря на агрессивную механическую вентиляцию легких, следует рассмотреть экзогенное введение сурфактанта. По результатам многоцентрового РКИ до ингаляций NO показано снижение частоты применения ЭКМО при использовании раннего эндотрахеального введения сурфактанта. При введении сурфактанта с меньшей вероятностью уменьшалось использование ЭКМО при индексе оксигенации (OI) > 20 или когда ЛГ не была вызвана заболеванием легких (идиопатическая ЛГ) [57]. По данным последних РКИ с участием новорожденных с ПЛГН и средним OI > 35 сравнивалась эффективность iNO с одновременным применением сурфактанта или плацебо (воздух). По сравнению с группой плацебо при совместном введении сурфактанта и iNO снижалось число неудач лечения, улучшался ответ на iNO и снижались применение ЭКМО или смертность [58].

Кислородная терапия. В периоды ОНЛГ, когда усиление шунтирования справа налево и снижение выброса ЛЖ могут поставить под угрозу перфузию органов-мишеней, оптимизация доставки O₂ к тканям является обязательной. Таким образом, терапией первой линии при ОНЛГ остается O₂, который обладает мощным сосудорасширяющим действием и вызывает селективную легочную вазодилатацию за счет прямой активации кальций-активируемых каналов K1 и увеличения продукции NO после рождения [59, 60]. Однако даже относительно короткие периоды гипероксии могут способствовать развитию окислительного стресса, нарушать передачу сигналов NO-cGMP, усиливать воспаление и усугублять повреждение легочных сосудов [61]. Помимо улучшения легочной гемодинамики и соответствия вентиляционно-перфузионного соотношения (V / Q), способность iNO снижать потребность в дополнительном кислороде может косвенно защищать легкие.

Инотропная и вазопрессорная терапия. При развитии ЛГ у новорожденных наблюдается системная гипотония. При улучшении системного АД может снизиться внелегочный сброс крови справа налево. Степень шунтирования зависит от разницы давления между системным и легочным сосудистым руслом. Улучшение системного АД уменьшает градиент давления справа налево, улучшая кровоток в легочной артерии. При разумном использовании вазоактивных препаратов наблюдается снижение нежелательных физиологических эффектов, поскольку у младенцев реакция на дозу варьируется, и многие из этих препаратов вызывают легочную вазоконстрикцию [62].

Раннее применение оксида азота у новорожденных и недоношенных детей

Частота возникновения ПЛГН обратно пропорциональна степени недоношенности, хотя она может быть распространена у крайне недоношенных новорож-

денных [63]. Показано, что терапия iNO одинаково эффективна для улучшения оксигенации у недоношенных и доношенных новорожденных [64]. У недоношенных детей с подозрением на гипоплазию легких из-за длительного разрыва плодных оболочек или маловодия, скорее всего, следует ожидать ответа на терапию iNO [65]. По данным нескольких серий случаев в этой популяции показано улучшение оксигенации, при этом получены рекомендации по выборочному использованию у недоношенных новорожденных с подтвержденным диагнозом ПЛГН при гипоплазии легких [66–68].

В отличие от доношенных детей, начальная стартовая доза iNO у недоношенных составляет 5 ppm [44, 69]. Увеличение дозы до 10 ppm может потребоваться для недоношенных детей, у которых продемонстрирован частичный ответ, определяемый как увеличение парциального давления кислорода в артериальной крови на 10–20 мм рт. ст. [44]. У недоношенных новорожденных изучалось применение более высокой дозы — 20 ppm, однако увеличения внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) при назначении в возрасте старше 7 суток жизни не показано [70].

Рекомендуется соблюдать осторожность как в начале лечения, так и при отмене iNO у недоношенных новорожденных из-за быстрых гемодинамических изменений, которые способствуют повышенному риску ВЖК [44]. По данным РКИ повышенного риска ВЖК или кровотечения при использовании изученных доз (5–10 ppm) не выявлено, при этом в некоторых исследованиях показано значительное снижение риска ВЖК [69, 71].

Применение оксида азота у недоношенных детей с целью профилактики развития бронхолегочной дисплазии

По данным доклинических исследований продемонстрированы улучшение роста легких и сосудов, уменьшение воспаления и снижение окислительного стресса из-за воздействия iNO, что указывает на потенциальную клиническую пользу в предотвращении БЛД [72–74]. По результатам многочисленных РКИ изучалась роль профилактического применения iNO в предотвращении БЛД, но из-за неоднозначных результатов iNO в настоящее время в качестве профилактической терапии не рекомендуется [75]. Однако в отличие от краткосрочных и досрочных исследований, направленных на включение младенцев с физиологией ЛГ, ни в одном из исследований недоношенных новорожденных не использовался ЭхоКГ-скрининг в качестве критерия для включения в исследование. iNO может играть роль в снижении риска БЛД при избирательном использовании у недоношенных новорожденных при оценке данных ЭхоКГ [76] и выявлении ЛГ.

Отсроченное назначение оксида азота

У некоторых новорожденных с БЛД или ВДГ в дальнейшем развивается ЛГ. Длительное применение iNO, доставляемого инвазивно или неинвазивно для под-

держания низкого ЛСС, может рассматриваться для поддержания соединения правого желудочка и легочной артерии [77]. Эволюция поздней ЛГ у детей с БЛД или ВДГ различается и осложняется острыми эпизодами ЛГ, провоцируемыми физиологическим стрессом. Улучшая респираторную поддержку, iNO можно использовать для лечения острых эпизодов ЛГ, но этим пациентам могут потребоваться другие легочные вазодилататоры, такие как ингаляционный простагландин, силденафил или антагонисты эндотелиновых рецепторов [5, 77].

Оборудование для проведения ингаляции оксида азота

Ингаляции NO осуществляются в процессе традиционной ИВЛ, ВЧ ИВЛ или респираторной поддержки в режиме самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением в дыхательных путях и при самостоятельном дыхании с дотацией кислородно-воздушной смеси путем подачи газовой смеси непосредственно в контур через коннектор в контуре у пациента [6].

Газовая смесь NO в азоте зарегистрирована более чем в 20 странах мира как лекарственное средство или медицинский газ. Однако данная газовая смесь производится российскими газовыми компаниями исключительно как техническая или калибровочная смесь поверочных газов, при этом их регистрация как медицинского препарата отсутствует, что часто ограничивает распространение данной методики лечения в практическом здравоохранении. В связи со статусом офф-лейбл при назначении iNO требуется оформить в истории болезни ребенка показания и согласие родителей на его применение, а также заключение врачебной комиссии [2, 5, 6].

Подача NO из баллонов в дыхательный контур пациента осуществляется при помощи дозирующих систем, оснащенных устройствами регулирования потока и приборами мониторинга концентрации ингаляционных газов. Согласно Приложению № 6 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.12 № 921н, установка для проведения iNO входит в стандарт оснащения отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

При проведении ингаляций NO для обеспечения безопасности пациента в оборудовании рекомендовано наличие возможности снижения и отключения подачи газовой смеси при превышении концентрации NO и NO₂ в контуре пациента. При проведении ингаляций NO в помещении необходимо 1 раз в сутки проводить мониторинг концентрации NO и NO₂ для обеспечения безопасности персонала. Верхняя граница уровня NO в окружающей среде составляет 25 ppm, NO₂ — 5 ppm. Респираторное оборудование, к которому подключена iNO, должно быть оборудовано специальными очищающими фильтрами для нейтрализации сбрасываемой газовой смеси в окружающую среду [4, 6].

Специалистами Федерального государственного унитарного предприятия «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» госкорпорации «Росатом» в 2018 г. разработана технология синтеза NO в газовом разряде из окружающего воздуха. 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. На основе технологии разработан и создан аппарат для терапии iNO «Тианокс». Аппарат для терапии NO АИТ-NO-01 «Тианокс» получил регистрационное удостоверение медицинского изделия в 2020 г. Аппарат «Тианокс» обеспечивает синтез NO из воздуха непосредственно во время проведения терапии, подачу NO в дыхательный контур пациента, регулировку и непрерывный мониторинг концентрации NO в дыхательной смеси. Технические решения, используемые в аппарате, защищены пятью российскими патентами. Синтез NO осуществляется в разрядной камере в импульсно-периодическом разряде из окружающего воздуха. Синтезируемая в генераторе NO-содержащая газовая смесь с объемной скоростью $0,45 \pm 0,2$ л / мин поступает в блок очистки. Принцип действия блока основан на процессе химической адсорбции NO₂. Далее газ подается в терапевтический контур пациента. В контуре NO перемешивается с основным дыхательным потоком, который может подаваться от внешнего побудителя (аппарат ИВЛ, компрессор, концентратор кислорода и т. п.) или встроенного блока подачи воздуха аппарата. Непосредственно перед подачей пациенту из дыхательного контура забирается проба газа для анализа в блоке мониторинга. Объемная скорость газа, поступающего на мониторинг, составляет $0,3 \pm 0,1$ л / мин. Аппарат может работать с различными типами дыхательных контуров, конкретное исполнение которых зависит от методики проведения NO-терапии. Измерение концентрации производится в непрерывном режиме. Влияние аппарата на исходный поток дыхательной смеси сведено к минимуму за счет согласования объемной скорости потока, подаваемого в дыхательный контур, и потока, забираемого на газоанализ. Точность поддержания и широкий диапазон выходных концентраций NO позволяют реализовать все известные методики ингаляции NO [78].

В 2020–2024 гг. в отделении анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии Отдела неонатальной и детской хирургии Института неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведена ингаляция NO через генератор NO «Тианокс» у новорожденных со следующими ОНЛГ ($n = 169$):

- ВДГ ($n = 119$);
- кистозно-аденоматозной мальформацией легкого ($n = 9$) (большие и огромные комплексы);

- врожденным пороком развития и синдромом утечки воздуха (рецидивирующий пневмоторакс) ($n = 3$);
- врожденной пневмонией ($n = 14$);
- неонатальным сепсисом ($n = 3$);
- неиммунной водянкой плода и новорожденного ($n = 2$);
- критическими ВПС ($n = 4$);
- множественными пороками развития ($n = 15$).

В 2024 г. использование ингаляций NO через генератор NO «Тианокс» запланировано у новорожденных с ХНЛГ (БЛД).

Основной организационный вывод при работе с генератором NO «Тианокс» состоит в признании факта, что NO больше не является терапией офф-лейбл в неонатологии. Ведь использование iNO через генератор NO проводится с помощью медицинского оборудования с регистрационным удостоверением по медицинской технологии, описанной в клинических рекомендациях «Легочная гипертензия у детей» [2] и национальном руководстве «Неонатология» [79, 80]. По результатам применения iNO через генератор NO «Тианокс» у новорожденных сделаны следующие технические и медицинские выводы:

- время подключения NO сокращается до 45 с;
- сокращается время принятия решения о подключении NO дежурными врачами анестезиологами-реаниматологами;
- отсутствует процесс переключения баллонов с NO;
- у новорожденных не развиваются ЛГ-кризы, связанные с переключением баллонов;
- не требуется проведения процедуры калибровки сенсоров мониторинга NO и NO₂.

Заключение

Огромные успехи в понимании патологических механизмов, приводящих к неонатальной ЛГ, сфокусированные на передаче сигналов NO, обусловили широкое использование iNO в уходе за новорожденными. По результатам многочисленных исследований продемонстрирована клиническая польза iNO, при этом подчеркивается его запас безопасности у доношенных и недоношенных детей. Применение iNO у новорожденных и недоношенных детей является проверенной, с высоким уровнем доказательности «спасающей» технологией при ОНЛГ и ХНЛГ. Применение технологии iNO с помощью генератора NO «Тианокс» является доступной и максимально разработанной методикой в неонатологии.

Литература / References

1. Абдулатипова И.В., Белкина М.В., Белозеров Ю.М. и др. Легочная гипертензия у детей: руководство. М.: Актеллион Фармасьютикалз; 2013. / Abdulatipova I.V., Belkina M.V., Belozеров Yu.M. et al. [Pulmonary hypertension in children: a guide]. Moscow: Actelion Pharmaceuticals; 2013 (in Russian).
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Легочная гипертензия у детей. М.; 2017. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/31_1?sysclid=twumvcw7r222227221 / Ministry of Health of the Russian Fed-

- eration [Clinical guidelines. Mild hypertension in children]. Moscow: 2017. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/31_1?ysclid=lvumvccw7r22227221 (in Russian).
3. Ruoss J.L., Rios D.R., Levy P.T. Updates on management for acute and chronic phenotypes of neonatal pulmonary hypertension. *Clin. Perinatol.* 2020; 47 (3): 593–615. DOI: 10.1016/j.clp.2020.05.006.
4. Буров А.А., Пруткин М.Е., Гребенников В.А. и др. Проект клинического протокола по диагностике и терапии персистирующей легочной гипертензии новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014; (1): 145–160. Доступно на: https://www.neonatology-nmo.ru/ru/articles_neonat/82.html / Burov A.A., Prutkin M.E., Grebennikov V.A. et al. [Draft clinical protocol for the diagnosis and treatment of persistent pulmonary hypertension in newborns]. *Neonatalogiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2014; (1): 145–160 Available at: https://www.neonatology-nmo.ru/ru/articles_neonat/82.html (in Russian).
5. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Горбачевский С.В. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018; 17 (2): 101–124. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-2-101-124. / Miklashevich I.M., Shkolnikova M.A., Gorbachevsky S.V. et al. [Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2018; 17 (2): 101–124. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-2-101-124 (in Russian).
6. Буров А.А. Терапия оксидом азота в неонатологии. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014; (4): 73–86. Доступно на: https://www.neonatology-nmo.ru/ru/articles_neonat/123.html?SSr=410134d89315f7f27c_07e8051f0f2905-1352 / Burov A.A. [Nitric oxide therapy in neonatology]. *Neonatalogiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2014; (4): 73–86. Available at: https://www.neonatology-nmo.ru/ru/articles_neonat/123.html?SSr=410134d89315f7f27c_07e8051f0f2905-1352 (in Russian).
7. Roberts J.D., Polaner D.M., Lang P., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet.* 1992; 340 (8823): 818–819. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92686-a.
8. Kinsella J.P., Neish S.R., Shaffer E., Abman S.H. Low-dose inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet.* 1992; 340 (8823): 819–820. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92687-b.
9. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (9): 597–604. DOI: 10.1056/NEJM199702273360901.
10. Clark R.H., Kueser T.J., Walker M.W. et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (7): 469–474. DOI: 10.1056/NEJM200002173420704.
11. Stahlman M. Treatment of cardiovascular disorders of the newborn. *Pediatr. Clin. North Am.* 1964; 11 (2): 363–400. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)31554-1.
12. Rudolph A.M., Drorbaugh J.E., Auld P.A. et al. Studies on the circulation in the neonatal period. The circulation in the respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1961; 27: 551–566. DOI: 10.1542/peds.27.4.551.
13. Robertson N.R., Halliday-Smith K.A., Davis J.A. Severe respiratory distress syndrome mimicking cyanotic heart-disease in term babies. *Lancet.* 1967; 2 (7526): 1108–1110. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)90616-2.
14. Gersony W.M., Duc G.V., Sinclair J.C. “PFC” syndrome (persistence of fetal circulation). *Circulation.* 1969; 40 (Suppl. 1): 3–87.
15. Levin D.L., Heymann M.A., Kitterman J.A. et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J. Pediatr.* 1976; 89 (4): 626–630. DOI: 10.1016/s0022-3476(76)80405-2.
16. Harrison M.R., de Lorimier A.A. Congenital diaphragmatic hernia. *Surg. Clin. North Am.* 1981; 61 (5): 1023–1035. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)42528-4.
17. Rudolph A.M. High pulmonary vascular resistance after birth: I. Pathophysiologic considerations and etiologic classification. *Clin. Pediatr. (Phila).* 1980; 19 (9): 585–590. DOI: 10.1177/000992288001900902.
18. Mous D.S., Buscop-van Kempen M.J., Wijnen R.M.H. et al. Changes in vasoactive pathways in congenital diaphragmatic hernia associated pulmonary hypertension explain unresponsiveness to pharmacotherapy. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 187. DOI: 10.1186/s12931-017-0670-2.
19. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288 (5789): 373–376. DOI: 10.1038/288373a0.
20. Cornfield D.N., Chatfield B.A., McQuestion J.A. et al. Effects of birth-related stimuli on L-arginine-dependent pulmonary vasodilation in ovine fetus. *Am. J. Physiol.* 1992; 262 (5, Pt 2): H1474–H1481. DOI: 10.1152/ajpheart.1992.262.5.H1474.
21. Abman S.H., Chatfield B.A., Hall S.L., McMurtry I.F. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. *Am. J. Physiol.* 1990; 259 (6, Pt 2): H1921–H1927. DOI: 10.1152/ajpheart.1990.259.6.H1921.
22. Abman S.H., Chatfield B.A., Rodman D.M. et al. Maturation changes in endothelium-derived relaxing factor activity of ovine pulmonary arteries in vitro. *Am. J. Physiol.* 1991; 260 (4, Pt 1): L280–L285. DOI: 10.1152/ajplung.1991.260.4.L280.
23. Fineman J.R., Soifer S.J., Heymann M.A. The role of pulmonary vascular endothelium in perinatal pulmonary circulatory regulation. *Semin. Perinatol.* 1991; 15 (1): 58–62. Available at: https://www.researchgate.net/publication/21093259_The_role_of_pulmonary_vascular_endothelium_in_perinatal_pulmonary_circulatory_regulation
24. Kinsella J.P., McQuestion J.A., Rosenberg A.A., Abman S.H. Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. *Am. J. Physiol.* 1992; 263 (3, Pt 2): H875–H880. DOI: 10.1152/ajpheart.1992.263.3.H875.
25. Kinsella J.P., Ivy D.D., Abman S.H. Ontogeny of NO activity and response to inhaled NO in the developing ovine pulmonary circulation. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (5, Pt 2): H1955–H1961. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.5.H1955.
26. Shaul P.W., Afshar S., Gibson L.L. et al. Developmental changes in nitric oxide synthase isoform expression and nitric oxide production in fetal baboon lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002; 283 (6): L1192–L1199. DOI: 10.1152/ajplung.00112.2002.
27. 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): 1173–1174. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92033-x.
28. Frostell C., Fratacci M.D., Wain J.C. et al. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation.* 1991; 83 (6): 2038–2047. DOI: 10.1161/01.cir.83.6.2038.
29. Roberts J.D. Jr., Chen T.Y., Kawai N. et al. Inhaled nitric oxide reverses pulmonary vasoconstriction in the hypoxic and acidotic newborn lamb. *Circ. Res.* 1993; 72 (2): 246–254. DOI: 10.1161/01.res.72.2.246.
30. Villamor E., Le Cras T.D., Horan M.P. et al. Chronic intrauterine pulmonary hypertension impairs endothelial nitric oxide synthase in the ovine fetus. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (5, Pt 1): L1013–L1020. DOI: 10.1152/ajplung.1997.272.5.L1013.
31. Zayek M., Cleveland D., Morin F.C. 3rd. Treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn lamb by inhaled nitric oxide. *J. Pediatr.* 1993; 122 (5, Pt 1): 743–750. DOI: 10.1016/s0022-3476(06)80020-x.
32. Kinsella J.P., Parker T.A., Galan H. et al. Independent and combined effects of inhaled nitric oxide, liquid perfluorochemical, and high-frequency oscillatory ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Chest.* 1999; 116 (1, Suppl.): 15–16S. DOI: 10.1378/chest.116.suppl_1.15s.
33. Rossaint R., Falke K.J., López F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328 (6): 399–405. DOI: 10.1056/NEJM199302113280605.
34. Tworetzky W., Bristow J., Moore P. et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Lancet.* 2001; 357 (9250): 118–120. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03548-0.
35. Davidson D., Barefield E.S., Kattwinkel J. et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics.* 1998; 101 (3, Pt 1): 325–334. DOI: 10.1542/peds.101.3.325.
36. Sokol G.M., Fineberg N.S., Wright L.L., Ehrenkranz R.A. Changes in arterial oxygen tension when weaning neonates from inhaled nitric oxide. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (1): 14–19. DOI: 10.1002/ppul.1083.
37. Black S.M., Heidersbach R.S., McMullan D.M. et al. Inhaled nitric oxide inhibits NOS activity in lambs: potential mechanism for

- rebound pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (5): H1849–1856. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.277.5.H1849.
38. Rawat M., Lakshminrusimha S., Vento M. Pulmonary hypertension and oxidative stress: where is the link? *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2022; 27 (4): 101347. DOI: 10.1016/j.siny.2022.101347.
 39. Roberts J.D. Jr, Fineman J.R., Morin F.C. 3rd et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (9): 605–610. DOI: 10.1056/NEJM199702273360902.
 40. Kinsella J.P., Truog W.E., Walsh W.F. et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J. Pediatr.* 1997; 131 (1, Pt 1): 55–62. DOI: 10.1016/s0022-3476(97)70124-0.
 41. Goldman A.P., Tasker R.C., Haworth S.G. et al. Four patterns of response to inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 1996; 98 (4, Pt 1): 706–713. DOI: 10.1542/peds.98.4.706.
 42. Foubert L., Fleming B., Latimer R. et al. Safety guidelines for use of nitric oxide. *Lancet.* 1992; 339 (8809): 1615–1616. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91886-d.
 43. Frostell C.G., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide, clinical rationale and applications. *Adv. Pharmacol.* 1995; 34: 439–456. DOI: 10.1016/s1054-3589(08)61102-3.
 44. Van Meurs K.P., Wright L.L., Ehrenkranz R.A. et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (1): 13–22. DOI: 10.1056/NEJMoa043927.
 45. Van Meurs K.P., Rhine W.D., Asselin J.M., Durand D.J. Response of premature infants with severe respiratory failure to inhaled nitric oxide. Premie NO Collaborative Group. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24 (5): 319–323. DOI: 10.1002/(sici)1099-0496(199711)24:5<319::aid-ppul3>3.0.co;2-d.
 46. Högman M., Frostell C., Arnberg H., Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet.* 1993; 341 (8861): 1664–1665. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90802-n.
 47. Bassenge E. Antiplatelet effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide donors. *Eur. Heart. J.* 1991; 12 (Suppl. E): 12–15. DOI: 10.1093/eurheartj/12.suppl_e.12.
 48. George T.N., Johnson K.J., Bates J.N., Segar J.L. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. *J. Pediatr.* 1998; 132 (4): 731–734. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70370-1.
 49. Ward J., Motwani J., Baker N. et al. Congenital methemoglobinemia identified by pulse oximetry screening. *Pediatrics.* 2019; 143 (3): e20182814. DOI: 10.1542/peds.2018-2814.
 50. Bischoff A.R., Habib S., McNamara P.J., Giesinger R.E. Hemodynamic response to milrinone for refractory hypoxemia during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J. Perinatol.* 2021; 41 (9): 2345–2354. DOI: 10.1038/s41372-021-01049-y.
 51. James A.T., Corcoran J.D., McNamara P.J. et al. The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension. *Cardiol. Young.* 2016; 26 (1): 90–99. DOI: 10.1017/S1047951114002698.
 52. Kinsella J.P., Steinhorn R.H., Mullen M.P. et al. The left ventricle in congenital diaphragmatic hernia: Implications for the management of pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 2018; 197: 17–22. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.02.040.
 53. Cookson M.W., Abman S.H., Kinsella J.P., Mandell E.W. Pulmonary vasodilator strategies in neonates with acute hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2022; 27 (4): 101367. DOI: 10.1016/j.siny.2022.101367.
 54. Kinsella J.P., Abman S.H. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J. Pediatr.* 2000; 136 (6): 717–726. DOI: 10.1016/S0022-3476(00)10660-2.
 55. Clark R.H., Yoder B.A., Sell M.S. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 1994; 124 (3): 447–454. DOI: 10.1016/s0022-3476(94)70374-4.
 56. Kuluz M.A., Smith P.B., Mears S.P. et al. Preliminary observations of the use of high-frequency jet ventilation as rescue therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45 (4): 698–702. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.07.025.
 57. Lotze A., Mitchell B.R., Bulas D.I. et al. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in term infants study group. *J. Pediatr.* 1998; 132 (1): 40–47. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70482-2.
 58. González A., Bancalari A., Osorio W. et al. Early use of combined exogenous surfactant and inhaled nitric oxide reduces treatment failure in persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled trial. *J. Perinatol.* 2021; 41 (1): 32–38. DOI: 10.1038/s41372-020-00777-x.
 59. Cornfield D.N., Reeve H.L., Tolarova S. et al. Oxygen causes fetal pulmonary vasodilation through activation of a calcium-dependent potassium channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93 (15): 8089–8094. DOI: 10.1073/pnas.93.15.8089.
 60. Cornfield D.N. Developmental regulation of oxygen sensing and ion channels in the pulmonary vasculature. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 661: 201–220. DOI: 10.1007/978-1-60761-500-2_13.
 61. Farrow K.N., Groh B.S., Schumacker P.T. et al. Hyperoxia increases phosphodiesterase 5 expression and activity in ovine fetal pulmonary artery smooth muscle cells. *Circ. Res.* 2008; 102 (2): 226–233. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.161463.
 62. Giesinger R.E., McNamara P.J. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: an approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin. Perinatol.* 2016; 40 (3): 174–188. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.12.005.
 63. Nakanishi H., Suenaga H., Uchiyama A. et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in extremely preterm infants: a Japanese cohort study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103 (6): F554–561. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313778.
 64. Nelin L., Kinsella J.P., Courtney S.E. et al. Use of inhaled nitric oxide in preterm vs term/near-term neonates with pulmonary hypertension: results of the PaTTeRn registry study. *J. Perinatol.* 2022; 42 (1): 14–18. DOI: 10.1038/s41372-021-01252-x.
 65. Peliowski A., Finer N.N., Etches P.C. et al. Inhaled nitric oxide for premature infants after prolonged rupture of the membranes. *J. Pediatr.* 1995; 126 (3): 450–453. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70467-1.
 66. Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L. et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation.* 2015; 132 (21): 2037–2099. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000329.
 67. Kinsella J.P., Steinhorn R.H., Krishnan U.S. et al. Recommendations for the use of inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with severe pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 2016; 170: 312–314. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.050.
 68. Chock V.Y., Van Meurs K.P., Hintz S.R. et al. Inhaled nitric oxide for preterm premature rupture of membranes, oligohydramnios, and pulmonary hypoplasia. *Am. J. Perinatol.* 2009; 26 (4): 317–322. DOI: 10.1055/s-0028-1104743.
 69. Kinsella J.P., Cutter G.R., Walsh W.F. et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (4): 354–364. DOI: 10.1056/NEJMoa060442.
 70. Ballard R.A., Truog W.E., Cnaan A. et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (4): 343–353. DOI: 10.1056/NEJMoa061088.
 71. Kinsella J.P., Walsh W.F., Bose C.L. et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 354 (9184): 1061–1065. DOI: 10.1016/s0140-6736(99)03558-8.
 72. Balasubramaniam V., Maxey A.M., Morgan D.B. et al. Inhaled NO restores lung structure in eNOS-deficient mice recovering from neonatal hypoxia. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006; 291 (1): L119–127. DOI: 10.1152/ajplung.00395.2005.
 73. Tourneux P., Markham N., Seedorf G. et al. Inhaled nitric oxide improves lung structure and pulmonary hypertension in a model of bleomycin-induced bronchopulmonary dysplasia in neonatal rats. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2009; 297 (6): L1103–L1111. DOI: 10.1152/ajplung.00293.2009.
 74. Kinsella J.P., Parker T.A., Galan H. et al. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr. Res.* 1997; 41 (4, Pt 1): 457–463. DOI: 10.1203/00006450-199704000-00002.
 75. Kumar P.; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics.* 2014; 133 (1): 164–170. DOI: 10.1542/peds.2013-3444.
 76. Giesinger R.E., Rios D.R., Chatmethakul T. et al. Impact of early hemodynamic screening on extremely preterm outcomes in a high-per-

- formance center. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208 (3): 290–300. DOI: 10.1164/rccm.202212-2291OC.
77. Kinsella J.P., Parker T.A., Ivy D.D., Abman S.H. Noninvasive delivery of inhaled nitric oxide therapy for late pulmonary hypertension in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr.* 2003; 142 (4): 397–401. DOI: 10.1067/mpd.2003.140.
 78. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., Ширишин А.С. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. *Приборы и техника эксперимента.* 2019; (5): 158–159. DOI: 10.1134/S0032816219040037. / Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D., Shirshin A.S. [Device for inhalation NO-therapy]. *Pribory i tekhnika eksperimenta.* 2019; (5): 158–159. DOI: 10.1134/S0032816219040037 (in Russian).
 79. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., ред. Неонатология: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023; Т. 1. DOI: 10.33029/9704-7828-8-NNG-2023-1-752. / Volodin N.N., Degtyarev D.N., eds. [Neonatology: guidelines]. 2nd Edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2023; Vol. 1. DOI: 10.33029/9704-7828-8-NNG-2023-1-752 (in Russian).
 80. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., ред. Неонатология: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023; Т. 2. DOI: 10.33029/9704-7829-5-NNG-2023-1-768. / Volodin N.N., Degtyarev D.N., eds. [Neonatology: guidelines]. 2nd Edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2023; Vol. 2. DOI: 10.33029/9704-7829-5-NNG-2023-1-768 (in Russian).

Поступила: 01.04.24

Принята к печати: 24.04.24

Received: April 01, 2024

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Буров Артем Александрович — к. м. н., заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных отдела неонатальной и детской хирургии Института неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 438-14-24; e-mail: a_burov@oparina4.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7374-9803>)

Artem A. Burov, Candidate of Medicine, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Department of Neonatal and Pediatric Surgery, Institute of Neonatology and Pediatrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation; tel.: (495) 438-14-24; e-mail: a_burov@oparina4.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7374-9803>)

Зубков Виктор Васильевич — д. м. н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 438-22-66; e-mail: v_zubkov@oparina4.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8366-5208>)

Viktor V. Zubkov, Doctor of Medicine, Professor, Director, Institute of Neonatology and Pediatrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation; tel.: (495) 438-22-66; e-mail: v_zubkov@oparina4.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8366-5208>)

Участие авторов

Буров А.А. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование статьи

Зубков В.В. — редактирование текста

Все авторы статьи внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Burov A.A. — collection and processing of the material, writing the text, editing the article

Zubkov V.V. — editing the text.

All the authors of the article made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.