

Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением

В.В.Пичугин¹ ✉, С.Е.Домнин¹, А.Е.Баутин², С.А.Федоров¹, С.А.Журко¹, М.В.Рязанов¹,
И.Р.Сейфетдинов¹, Ю.Д.Бричкин¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева»: 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Резюме

Целью исследования явилась оценка влияния различных технологий применения газообразного оксида азота (NO) на состояние легких и сердца при выполнении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК). **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 93$) мужского и женского пола, у которых были выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные вмешательства в условиях ИК. Пациенты были распределены на 4 группы: 1-я ($n = 30$) (контроль) – больные, у которых использовался стандартный протокол анестезиологического обеспечения операции и ИК; у больных 2-й группы ($n = 30$) ингаляция NO (20 ppm) проводилась в течение 3 дней до операции, а также до и после ИК; у больных 3-й группы ($n = 30$) ингаляция NO (40 ppm) проводилась в течение всей операции, препарат подавался в инспираторную часть аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а в период ИК – в комбинации с перфузией легочной артерии (ЛА) и ИВЛ сниженными объемами; у больных 4-й группы ($n = 33$) NO (40 ppm) подавался в оксигенатор аппарата ИК. Оценивались изменения функциональных показателей легких на этапах операции, выполнялось морфологическое исследование легких на исходном этапе (до ИК), на высоте ишемии и после реперфузии. Состояние миокарда после операции оценивалось по активности тропонина I (сTnI) в начале операции, после перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), через 12, 24 и 48 ч после операции. Рассчитывался индекс повреждения миокарда (ИПМ) по формуле: $\text{ИПМ} = \text{TnI}_{\text{поздний}} / \text{TnI}_{\text{ранний}}$. Оценивались клинические исходы проведенных операций. **Результаты.** Статистически значимые различия в функциональном состоянии легких при различных вариантах ингаляционной подачи и введения в контур ИК не выявлены. Наиболее сохраненные показатели функционального состояния легких отмечены у пациентов 3-й группы, которые получали ингаляцию NO на протяжении всей операции, а во время ИК проведение ИВЛ комбинировалось с добавлением NO и перфузией ЛА. По данным морфологического исследования легких показано, что ингаляция NO в период до ИК не предупреждает развития морфологических нарушений. Наименьшие морфологические изменения выявлены в 3-й группе. При подаче NO в контур ИК статистически значимо улучшается восстановление кровотока в легких в период реперфузии. Уровень сTnI статистически значимо возрастал во всех группах больных, однако был статистически значимо ниже у больных 2, 3 и 4-й группы по сравнению с 1-й на этапе окончания операции, через 12 и 24 ч – у пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й, и через 48 ч – в 3-й группе. Наиболее благоприятная динамика ИПМ отмечена у пациентов 3-й группы; статистически значимые более низкие значения показателя зарегистрированы через 12 и 48 ч после операции у больных 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й, 2-й и 4-й группы. У пациентов 3-й и 4-й группы отмечены более низкая частота развития осложнений, наиболее короткие периоды ИВЛ и пребывания в ОРИТ. **Заключение.** В ходе операций на клапанах сердца при анестезии и ИК применение NO оказывает защитное влияние на легкие и сердце: сохраняются функциональные способности и морфологическое строение легких, статистически значимо снижается уровень сTnI и ИПМ в послеоперационном периоде. Выраженность защитного эффекта зависит от времени экспозиции NO и максимально проявляется при его применении в течение всей операции, в т. ч. во время ИК.

Ключевые слова: оксид азота, искусственное кровообращение, операции на сердце.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и одобрено Этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева» (протокол № 2 от 12.01.23).

© Пичугин В.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е., Федоров С.А., Журко С.А., Рязанов М.В., Сейфетдинов И.Р., Бричкин Ю.Д. Влияние различных технологий применения газообразного оксида азота на функционально-морфологическое состояние легких, маркеры повреждения миокарда и клинические исходы при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 364–374. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374

The influence of various technologies for the use of gaseous nitric oxide on the functional and morphological state of the lungs, markers of myocardial damage and clinical outcomes in cardiosurgical interventions with cardiopulmonary bypass

Vladimir V. Pichugin¹ ✉, Stepan E. Domnin¹, Andrey E. Bautin², Sergey A. Fedorov¹, Sergey A. Jourko¹, Michail V. Ryazanov¹, Ilgiz R. Seyfedinov¹, Yuriy D. Brichkin¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev": ul. Vaneyeva 209, Nizhny Novgorod, 603136, Russia

² Federal State Budgetary Institution "V.A.Almazov National Medical Research Center", Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russia

Abstract

The aim of the study was to evaluate the impact of various technologies for the use of gaseous nitric oxide on the state of the lungs and heart during heart valve surgery under cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods.** The study included 93 patients of both sexes. All patients underwent heart valve surgery and combined surgical interventions under CPB. The patients were divided into 4 groups. Group 1 (control, $n = 30$) used the standard protocol for anesthetic and perfusion management. Group 2 ($n = 30$) received inhalation of nitric oxide (20 ppm) within 3 days before surgery, as well as before and after CPB. Group 3 ($n = 30$) inhaled nitric oxide (40 ppm) throughout surgery with the medication delivered through inspiratory part of the ventilator and combined with perfusion of the pulmonary artery and reduced volume ventilation during CPB. Group 4 ($n = 33$) received nitric oxide (40 ppm) via oxygenator of the heart-lung machine. We assessed changes in the functional parameters of the lungs at different phases of surgery, performed a morphological examination of the lungs in the initial phase (before CPB), at the peak of ischemia, and after reperfusion. The state of the myocardium after surgery was assessed by troponin I (cTnI) activity at the beginning of the operation, after transfer to the ICU, at 12, 24 and 48 hours after the surgery. Myocardial damage index (MDI) was calculated according to the following formula: $MDI = TnI_{late} / TnI_{early}$. The clinical outcomes of the surgeries were evaluated. **Results.** There were no statistically significant differences in the functional state of the lungs with various options for inhalation delivery and administration via the CPB circuit. The most intact indicators of the functional state of the lungs were seen in patients of Group 3 who received inhaled nitric oxide throughout surgery and combined mechanical ventilation with the addition of nitric oxide and perfusion of the pulmonary artery during CPB. Morphological examination of the lungs showed that inhalation of nitric oxide before CPB does not prevent the development of morphological disorders. Morphological changes found in Group 3 were the smallest. The supply of nitric oxide into the CPB circuit statistically significantly improved the restoration of pulmonary blood flow during reperfusion. The cTnI level statistically significantly increased in all groups of patients, however, it was statistically significantly lower in Groups 2, 3, and 4 compared with Group 1 at the end of surgery, in Groups 3 and 4 compared with Groups 1 and 2 after 12 and 24 hours, and in Group 3 after 48 hours. The most favorable changes in the MDI were seen in Group 3; statistically significantly lower MDI was registered 12 and 48 hours after surgery in this group compared with Groups 1, 2, and 4. A lower complication rate, a shorter duration of ventilation and stay in the ICU were observed in Groups 3 and 4. **Conclusion.** Nitric oxide has a protective effect on the lungs and heart when used during anesthesia and cardiopulmonary bypass in heart valve surgery. It preserves the lung function and morphology and statistically significantly reduces cTnI level and myocardial damage index in the postoperative period. The extent of the protective effect depends on the nitric oxide exposure time and is most pronounced when nitric oxide is used throughout the surgery, including during CPB.

Key words: nitric oxide, cardiopulmonary bypass, heart surgery.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev" (protocol No.2 dated January 12, 2023).

© Pichugin V.V. et al., 2024

For citation: Pichugin V.V., Domnin S.E., Bautin A.E., Fedorov S.A., Jourko S.A., Ryazanov M.V., Seyfedinov I.R., Brichkin Yu.D. The influence of various technologies for the use of gaseous nitric oxide on the functional and morphological state of the lungs, markers of myocardial damage and clinical outcomes in cardiosurgical interventions with cardiopulmonary bypass. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 364–374 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374

За последние годы появилось достаточно клинических исследований, посвященных как ингаляционному пути введения оксида азота (NO) [1–4], так и подаче препарата непосредственно в аппарат искусственного кровообращения (ИК) [5–7]. По результатам всех проведенных исследований подтверждена высокая эффективность NO как при коррекции нарушений кровообращения малого круга, так и защитный эффект препарата на легкие и сердце. Тем

не менее вопросы сравнительной оценки эффективности технологий применения NO в зависимости от пути доставки (ингаляционный или непосредственно в кровь), времени экспозиции и длительности курса препарата в проведенных исследованиях не рассматривались, что и определило актуальность настоящего исследования.

Целью исследования явилась оценка влияния различных технологий применения газообразного NO

на состояние легких и сердца при выполнении операций на клапанах сердца в условиях ИК.

Материалы и методы

В период с сентября 2019 по сентябрь 2022 гг. в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева» проведено рандомизированное одноцентровое проспективное исследование. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом указанного учреждения.

В исследование включены пациенты ($n = 93$) мужского и женского пола, у которых были выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные вмешательства в условиях ИК. После рандомизации методом конвертов пациенты были распределены на 4 группы:

- у пациентов 1-й (контрольной) группы ($n = 30$) использовался стандартный протокол анестезиологического обеспечения операции и ИК;
- у пациентов 2-й ($n = 30$) ингаляция NO (20 ppm) проводилась в течение 3 дней до операции, а также до и после ИК;
- у пациентов 3-й ($n = 30$) группы ингаляция NO (40 ppm) проводилась в течение всей операции; подача препарата осуществлялась в инспираторную часть аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а в период ИК — в комбинации с проведением перфузии легочной артерии (ЛА) и ИВЛ сниженными объемами;
- у пациентов 4-й ($n = 33$) группы подача NO (40 ppm) проводилась в оксигенатор аппарата ИК.

Распределение больных по группам представлено в табл. 1.

При сравнении при помощи критерия χ^2 Пирсона достоверных различий по полу и функциональному классу у пациентов разных групп (n (%)) не выявлено.

Статистически значимых различий между группами по возрасту пациентов, фракции выброса левого желудочка (среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD)) по критерию *Newman — Keuls* (ANOVA) также не установлено.

Предоперационная подготовка проводилась у всех пациентов. Затем выполнялись различные оперативные вмешательства в зависимости от характера поражения клапанов сердца, либо сочетанные вмешательства в условиях нормотермического ИК и кристаллоидной фармакохолодовой кардиopleгии («Кустадиол», *Dr. F.Kohler Chemie, GmbH*, Германия). Характер выполненных операций представлен в табл. 2.

Основные показатели операционного периода у больных 4 групп представлены в табл. 3.

Сравнение проведено между пациентами указанных групп по критерию *Newman — Keuls* (ANOVA) по показателям времени ИК и пережатия аорты, при этом статистических различий между группами не выявлено.

Анестезиологическое обеспечение операций и проведение ИК у пациентов 1-й группы проводилось по протоколу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева», в который применение газообразного NO не включалось.

У пациентов 2–4-й групп в качестве генератора газообразного NO использован аппарат «Тианокс», клинические испытания которого проведены на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации [1] и получено регистрационное удостоверение на его клиническое применение.

У пациентов 2-й группы проводилась ингаляция NO (20–25 ppm) в течение 3 суток до операции через лицевую маску в потоке увлажненного

Таблица 1
Клиническая характеристика больных; n (%)

Table 1
Clinical characteristics of the patients; n (%)

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
	$n = 30$	$n = 30$	$n = 30$	$n = 33$
Пол:				
• мужской	12 (40,0)	16 (53,3)	13 (43,4)	16 (48,5)
• женский	18 (60,0)	14 (46,7)	17 (56,6)	17 (51,5)
Возраст, годы	$54,1 \pm 1,4$	$57,8 \pm 1,3$	$58,6 \pm 1,4$	$59,5 \pm 1,4$
Функциональный класс по NYHA:				
• III	28 (93,3)	27 (90,0)	27 (90,0)	26 (78,8)
• IV	2 (6,6)	3 (10,0)	3 (10,0)	7 (21,1)
ФВ ЛЖ, %	$56,0 \pm 1,5$	$51,7 \pm 1,1$	$53,4 \pm 1,4$	$54,4 \pm 1,4$

Примечание: NYHA (New York Heart Association) — классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек.

Таблица 2
Характер выполненных операций; n (%)
Table 2
Types of surgery performed; n (%)

Характер операции	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Коррекция:				
• одноклапанная	11 (36,6)	12 (40,0)	5 (16,6)	13 (9,4)
• двухклапанная	10 (33,3)	15 (50,0)	16 (53,3)	9 (27,2)
• трехклапанная	2 (6,6)	1 (3,3)	2 (6,6)	1 (3,0)
Сочетанные операции	6 (20,0)	2 (6,6)	7 (23,3)	5 (15,1)
Прочие операции	1 (3,3)	0	0	5 (15,1)

Таблица 3
Основные показатели операционного периода
Table 3
Key indicators of the perioperative period

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Время ИК, мин	100,3 ± 5,5	94,8 ± 5,0	104,8 ± 6,2	124,6 ± 7,0
Время пережатия аорты, мин	75,6 ± 4,2	69,2 ± 4,7	80,3 ± 5,1	93,1 ± 5,6

Примечание: ИК – искусственное кровообращение.

кислорода (5 л / мин), при этом поток NO составлял 300–400 мл / мин, время ингаляции – 20 мин. Ингаляционная подача NO до и после ИК проводилась в инспираторную часть дыхательного контура. Величина газотока ингалируемого NO составляла 300–400 мл / мин, концентрация – $23,70 \pm 0,62$ ppm в потоке свежего кислорода, общее время ингаляции – 2–4,5 ч. Контроль над подаваемой ингаляционной смесью осуществлялся с помощью электрохимического NO–NO₂-анализатора. Средняя концентрация NO₂ составляла 0,4–1,5 ($0,9 \pm 0,07$) ppm.

У пациентов 3-й группы проводилось ингаляция NO в течение всей операции в инспираторную часть дыхательного контура. Для обеспечения непрерывности подачи препарата и его поступления в кровь во время ИК проводилась перфузия ЛА и сохранялась ИВЛ сниженными объемами; данная технология описана ранее [8, 9]. Величина газового потока подаваемого NO оставляла 300–400 мл / мин, концентрация – $42,60 \pm 0,81$ ppm в потоке свежего кислорода, средняя концентрация NO₂ – 0,4–1,5 ($0,9 \pm 0,07$) ppm.

Пациентам 4-й группы подача газообразного NO осуществлялась в линию доставки газов (кислорода, воздуха) путем подмешивания его в оксигенатор аппарата ИК. Величина подаваемого NO составляла 250–300 мл / мин, концентрация – $44,50 \pm 0,72$ ppm в потоке свежего кислорода, средняя концентрация NO₂ – 0,2–1,1 ($0,80 \pm 0,06$) ppm.

Оценивались следующие изменения функциональных показателей легких:

- статический легочный комплаенс;
- индекс оксигенации;

- альвеолярно-артериальная разница по кислороду (AaPO₂);
- показатель внутрилегочного шунтирования крови (F-shunt).

Измерение значений статического легочного комплаенса проводилось при помощи монитора механики дыхания, встроенного в аппарат ИВЛ Primus (Draeger, Германия). Индекс оксигенации рассчитывался как соотношение показателей парциального давления кислорода в альвеолах (PaO₂) и фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂), AaPO₂ – как разница между альвеолярным (PAO₂) и артериальным (PaO₂) давлением кислорода.

PAO₂ рассчитывался на основании упрощенного уравнения альвеолярного газа:

$$PAO_2 = FiO_2 (PB - PH_2O) - PaCO_2 \times R,$$

где PB – атмосферное давление (760 мм рт. ст.); PH₂O – парциальное давление водяных паров (47 мм рт. ст. – включено в формулу, поскольку вдыхаемый воздух насыщен парами воды); PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа; R – коэффициент дыхательного обмена (0,8).

PaO₂ определялось в пробах артериальной крови в лаборатории.

Расчет показателя F-shunt производился как соотношение AaPO₂ и артериовенозной разницы по кислороду.

Исследование указанных функциональных показателей легких осуществлялось на следующих этапах:

- 1-й – исходный, после интубации трахеи и начала ИВЛ;

- 2-й — перед началом ИК;
- 3-й — после окончания ИК;
- 4-й — по окончании операции, перед переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Проводилось морфологическое исследование легких. Забор биоптатов легкого происходил на следующих этапах:

- 1-й — исходный (до ИК);
- 2-й — на высоте ишемии (перед восстановлением самостоятельного легочного кровотока);
- 3-й — после реперфузии (через 20–25 мин после возобновления легочного кровотока).

При морфологическом исследовании частички ткани легкого ($1,0 \times 0,5 \times 0,5$ см) помещались в 10%-ный раствор нейтрального формалина. Общая фиксация продолжалась 72–96 ч, затем кусочки ткани обезживались и заключались в парафин. Для обзорного просмотра производилось окрашивание срезов гематоксилином-эозином, приготовленных на санном микротоме МС-2. Толщина срезов составляла 7 мкм. Просмотр и фотографирование препаратов осуществлялись с помощью микровизора *Vizo 101*. Морфологическое исследование выполнено у 4 больных из каждой группы. Всего исследовано 16 биоптатов, сделано 90 фотографий (по 5 на каждый биоптат). На основании исследования проведен сравнительный морфометрический анализ легких у пациентов исследуемых групп по следующим параметрам (%):

- воздушность альвеол;
- разрывы стенок альвеол;
- количество капилляров, содержащих эритроциты.

С целью исследования состояния миокарда при применении различных вариантов доставки газообразного NO исследована активность тропонина I (сTnI) в послеоперационном периоде на следующих этапах:

- исходно (начало операции);
- после перевода в ОРИТ;
- через 12, 24 и 48 ч после операции.

Исследование высокочувствительного сTnI в плазме проводилась с помощью тест-системы *Pathfast* сTnI, предназначенной для диагностики на анализаторе *Pathfast* (*Mitsubishi Chemical Medience Corp.*, Япония). При оценке степени повреждения миокарда рассчитывался индекс повреждения миокарда (ИПМ) по следующей формуле [10]:

$$\text{ИПМ} = \frac{\text{TnI}_{\text{поздний}}}{\text{TnI}_{\text{ранний}}}$$

Для оценки клинического течения послеоперационного периода изучались следующие показатели:

- частота развития послеоперационных осложнений (острая сердечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность (ОДН); синдром полиорганной недостаточности (СПОН));
- продолжительность респираторной поддержки с момента поступления пациента в ОРИТ;
- продолжительность пребывания пациента в ОРИТ;
- сроки пребывания в стационаре.

Статистический анализ проведен при помощи программ *Microsoft Excel* (2003), «Биостатистика» (версия 4,03) и *Statistica 6*. Результаты исследования обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики. Характер распределения данных оценивался с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для данных, соответствующих закону о нормальном распределении, вычислялись среднее арифметическое (M) и ошибка среднего (m). Для проверки достоверности отличий между средними величинами в исследуемых группах проводился дисперсионный анализ ANOVA (*ANalysis Of VAriation*) с помощью сравнения дисперсий этих групп [11]. При проведении методов множественного сравнения применялся параметрический критерий Стьюдента для множественных сравнений. Для внутригрупповых сравнений с исходными показателями использовался непараметрический статистический тест — критерий Уилкоксона. Результаты всех тестов считались достоверными при значении выше критического ($p \leq 0,05$).

Результаты

Функциональное состояние легких

Результаты сравнительной оценки изменения функциональных показателей легких у больных разных групп представлены в табл. 4.

Убедительно продемонстрировано, что при стандартном протоколе анестезиологического и перфузионного обеспечения операций на клапанах сердца у пациентов после ИК происходит ухудшение функциональных показателей легких, а именно — повышение значений AaPO_2 , рост внутрилегочного шунтирования крови (*F-shunt*), снижение оксигенирующей функции легких ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) и снижение статического легочного COMPLAINTS. При ингаляции NO до и после ИК или же в течение всей операции (в сочетании с проведением перфузии ЛА и ИВЛ во время ИК) эффективно сохранялись значения легочного COMPLAINTS и оксигенирующая функция легких после ИК. Достоверных изменений показателей легочного COMPLAINTS и $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ в зависимости от варианта ингаляции NO (до и после ИК или же ингаляции NO в течение всей операции) не выявлено. Кроме того, при применении метода постоянной ингаляции NO во время операции (в комбинации с перфузией ЛА и ИВЛ во время ИК) статистически значимо снижались внутрилегочное шунтирование и AaPO_2 после окончания ИК. При подаче NO непосредственно в контур аппарата ИК наблюдался аналогичный эффект — после ИК сохранялись достаточно высокие значения оксигенации крови, легочного COMPLAINTS, умеренно возрастал показатель внутрилегочного шунтирования. При сравнительной оценке обсуждаемых технологий выявлены наиболее сохраненные показатели функционального состояния легких у пациентов 3-й группы, которые получали ингаляцию NO на протяжении всей операции, а во время ИК ИВЛ комбинировалась с добавлением NO и перфузией ЛА.

Таблица 4
Изменения функциональных показателей легких ($M \pm \Theta$)
Table 4
Changes in lung function parameters ($M \pm \Theta$)

Этап исследования	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
	n = 30	n = 30	n = 30	n = 33
AaPO ₂				
Начало операции	177,4 ± 65,0	204,7 ± 62,4	210,2 ± 65,9	200,1 ± 61,5
Перед ИК	186,9 ± 57,8	191,8 ± 66,6	212,6 ± 90,6	198,9 ± 73,0
После ИК	210,9 ± 74,9	233,0 ± 78,6	214,4 ± 79,5	235,2 ± 75,6
После операции	229,8 ± 67,0*	278,0 ± 82,4*	238,5 ± 79,0	250,7 ± 78,2*
Показатель PaO ₂ / FiO ₂ (индекс оксигенации)				
Начало операции	394,3 ± 100,2	446,8 ± 83,2	434,6 ± 86,2	422,5 ± 100,1
Перед ИК	375,9 ± 72,3	457,1 ± 97,2	432,8 ± 123,7	385,9 ± 90,3
После ИК	325,6 ± 102,6*	404,9 ± 112,1	431,2 ± 104,9	400,5 ± 102,1
После операции	283,0 ± 98,7*	344,8 ± 114,8*	405,7 ± 104,0	330,3 ± 99,2*
Статический легочный комплаенс				
Начало операции	55,5 ± 7,9	58,6 ± 14,1	51,8 ± 16,4	56,6 ± 10,2
Перед ИК	54,0 ± 8,8	59,3 ± 14,1	50,8 ± 17,6	54,9 ± 11,1
После ИК	49,7 ± 9,6*	59,5 ± 14,0	54,8 ± 17,2	53,8 ± 8,2
После операции	47,1 ± 8,7*	56,5 ± 14,7	57,3 ± 19,4	55,0 ± 10,5
Показатель внутрилегочного шунтирования (F-shunt)				
Начало операции	2,73 ± 0,81	2,67 ± 0,84	2,74 ± 0,87	2,70 ± 0,79
Перед ИК	2,79 ± 0,50	2,50 ± 0,87	2,75 ± 1,21	2,75 ± 0,68
После ИК	3,85 ± 1,03*	3,04 ± 1,04	2,82 ± 1,05	3,01 ± 0,98
После операции	4,23 ± 0,82*	3,75 ± 1,09*	3,13 ± 1,05	3,65 ± 1,10*

Примечание: AaPO₂ – альвеолярно-артериальная разница по кислороду; ИК – искусственное кровообращение; PaO₂ – парциальное давление кислорода в альвеолах; FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси; * – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходным этапом.

Note: *, statistically significant differences ($p \leq 0.05$) compared to the beginning of the surgery.

Морфологическое состояние легких

Результаты сравнительной оценки изменения морфологии легких у больных различных групп представлены в табл. 5.

На 1-м этапе морфологического исследования (до ИК) достоверных отличий по воздушности альвеол, наличию (отсутствию) разрывов стенок альвеол и количеству капилляров, содержащих эритроциты, у больных всех 3 групп не выявлено. Воздушность альвеол составляла $99,9 \pm 0,1$ %, деструкции стенок альвеол не обнаружено, а количество капилляров с форменными элементами крови составляло $69,2 \pm 2,2$, $71,3 \pm 2,3$, $70,7 \pm 2,5$ и $70,3 \pm 2,5$ % в 1, 2, 3 и 4-й группе соответственно.

На 2-м этапе исследования (высота ишемии легочной ткани) воздушность альвеол статистически значимо выше у пациентов 3-й группы ($94,7 \pm 2,9$ %) по сравнению с 1, 2 и 4-й группой ($38,2 \pm 3,2$, $40,3 \pm 2,1$ и $41,5 \pm 3,1$ % соответственно). При этом статистически значимой разницы в воздушности альвеол между больными 1, 2 и 4-й групп не выявлено, так же, как и наличия деструкции стенок альвеол у пациентов

всех 4 групп. Число капилляров, содержащих форменные элементы крови, статистически значимо выше у больных 3-й группы ($64,4 \pm 1,9$ %) по сравнению с таковым у пациентов 1, 2 и 4-й группы ($14,2 \pm 1,7$, $15,3 \pm 2,5$ и $21,3 \pm 2,9$ % соответственно). Следует подчеркнуть статистически значимые различия между пациентами 4, 1 и 2-й группы.

На 3-м этапе морфологического исследования (реперфузия легких) площадь, занимаемая буллами легких, достоверно ниже у пациентов 3-й группы ($0,6 \pm 0,1$ %) по сравнению с пациентами 1, 2 и 4-й группы ($33,4 \pm 1,5$, $35,7 \pm 1,7$ и $30,4 \pm 1,0$ % соответственно). Также выявлена деструкция стенок альвеол у пациентов 1, 2 и 4-й группы ($7,0 \pm 0,1$, $6,7 \pm 0,1$ и $6,1 \pm 0,1$ % соответственно). Число капилляров, содержащих форменные элементы крови, статистически значимо выше у пациентов 3-й группы ($96,9 \pm 2,9$ %) по сравнению с таковым у пациентов 1, 2 и 4-й группы ($34,5 \pm 2,9$, $39,7 \pm 3,6$ и $59,7 \pm 3,1$ % соответственно). Необходимо отметить, что число капилляров, содержащих форменные элементы крови, статистически значимо выше у пациентов 4-й группы ($59,7 \pm 3,1$ %) по сравнению с таковым у пациентов 1-й и 2-й группы.

Таблица 5
Изменения морфологических показателей легких ($M \pm \Theta$); %

Table 5
Changes in morphological parameters of the lungs ($M \pm \Theta$); %

Группа	Этап исследования								
	исходное состояние			высота ишемии			после реперфузии		
	воздушность альвеол	разрывы стенок альвеол	количество капилляров, содержащих эритроциты	воздушность альвеол	разрывы стенок альвеол	количество капилляров, содержащих эритроциты	воздушность альвеол: площадь, занятая буллами	разрывы стенок альвеол	количество капилляров, содержащих эритроциты
1-я	99,9 $\pm$ 0,1	Нет	69,2 $\pm$ 2,2	38,2 $\pm$ 3,2	Нет	14,2 $\pm$ 1,7	33,4 $\pm$ 1,5	7,0 $\pm$ 0,1	34,5 $\pm$ 2,9
2-я	99,9 $\pm$ 0,1	Нет	71,3 $\pm$ 2,3	40,3 $\pm$ 2,1	Нет	15,3 $\pm$ 2,5	35,7 $\pm$ 1,7	6,7 $\pm$ 0,1	39,7 $\pm$ 3,6
3-я	99,9 $\pm$ 0,1	Нет	70,7 $\pm$ 2,5	94,7 $\pm$ 2,9*	Нет	64,4 $\pm$ 1,9*	0,6 $\pm$ 0,1*	0,3 $\pm$ 0,1*	96,9 $\pm$ 2,9*
4-я	99,9 $\pm$ 0,1	Нет	70,3 $\pm$ 2,5	41,5 $\pm$ 3,1	Нет	21,3 $\pm$ 2,9	30,4 $\pm$ 1,0	6,1 $\pm$ 0,1	59,7 $\pm$ 3,1*

Примечание: * – достоверность различий ($p \leq 0,05$) по сравнению с 1-й и 2-й группой на аналогичном этапе.

Note: *, significance of differences ($p \leq 0.05$) compared with Groups 1 and 2 in the same phase.

Изменения маркеров повреждения миокарда

Изменения уровня cTnI на этапах послеоперационного периода у пациентов 1–4-й групп представлены в табл. 6.

Статистически значимых различий по исходным уровням cTnI у пациентов всех исследуемых групп не выявлено. После окончания операции отмечено статистически значимое возрастание его уровня во всех группах больных:

- до 2,62 $\pm$ 0,20 нг / мл – в 1-й группе;
- до 1,72 $\pm$ 0,23 нг / мл – во 2-й группе;
- до 1,92 $\pm$ 0,30 нг / мл – в 3-й группе;
- до 1,21 $\pm$ 0,46 нг / мл – в 4-й группе.

При этом необходимо отметить, что уровень cTnI статистически значимо ниже у больных 2, 3 и 4-й группы по сравнению с 1-й группой, разницы между больными 2, 3 и 4-й группы не выявлено.

Через 12 ч после операции у пациентов 1-й и 2-й группы отмечено статистически значимое возрастание уровня cTnI по сравнению с предыдущим этапом: до 3,41 $\pm$ 0,40 нг / мл – в 1-й группе и до 2,47 $\pm$ 0,21 нг / мл – во 2-й, при этом уровень cTnI у пациентов 2-й группы статистически значимо ниже, чем у больных 1-й группы.

У больных 3-й группы отмечено статистически незначимое снижение уровня cTnI (до 1,68 $\pm$

0,33 нг / мл), при этом данный показатель статистически значимо ниже у пациентов 1-й и 2-й группы. У пациентов 4-й группы отмечено статистически незначимое возрастание cTnI, при этом его уровень статистически значимо ниже, чем у пациентов 1-й и 2-й группы, статистически значимой разницы с больными 3-й группы не выявлено.

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

- до 2,54 $\pm$ 0,26 нг / мл – в 1-й группе;
- до 2,29 $\pm$ 0,19 нг / мл – во 2-й группе;
- до 1,46 $\pm$ 0,34 нг / мл – в 3-й группе;
- до 1,70 $\pm$ 0,25 нг / мл – в 4-й группе.

На данном этапе исследования уровень cTnI был статистически значимо ниже у пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й. Не выявлено статистически значимой разницы по данному показателю между пациентами 3-й и 4-й группы.

Через 48 ч после операции происходило дальнейшее снижение уровня cTnI во всех группах:

- до 1,65 $\pm$ 0,15 нг / мл – в 1-й группе;
- до 2,00 $\pm$ 0,33 нг / мл – во 2-й группе;
- до 0,74 $\pm$ 0,18 нг / мл – в 3-й группе;
- до 1,40 $\pm$ 0,15 нг / мл – в 4-й группе.

На данном этапе исследования уровень cTnI также был статистически значимо ниже у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группой. Не вы-

Таблица 6
Изменения уровня cTnI в послеоперационном периоде ($M \pm \Theta$)

Table 6
Changes in cTnI level in the postoperative period ($M \pm \Theta$)

Группы больных	Исходное значение	После операции	Через 12 ч	Через 24 ч	Через 48 ч
1-я	0,03 $\pm$ 0,03	2,62 $\pm$ 0,87	3,41 $\pm$ 1,73	2,54 $\pm$ 1,11	1,65 $\pm$ 0,63
2-я	0,01 $\pm$ 0,00	1,72 $\pm$ 0,95*	2,47 $\pm$ 0,88	2,29 $\pm$ 0,81	2,01 $\pm$ 1,40
3-я	0,02 $\pm$ 0,01	1,87 $\pm$ 0,61*	1,71 $\pm$ 0,56*	1,75 $\pm$ 0,77*	0,80 $\pm$ 0,40*
4-я	0,02 $\pm$ 0,01	1,21 $\pm$ 0,46*	1,89 $\pm$ 0,30*	1,70 $\pm$ 0,25*	1,40 $\pm$ 0,15

Примечание: * – достоверность различий ($p \leq 0,05$) по сравнению с 1-й группой на аналогичном этапе.

Note: *, significance of differences ($p \leq 0.05$) compared with Group 1 in the same phase.

явлено статистически значимой разницы по данному показателю между пациентами 3-й и 4-й группы.

Таким образом, при исследовании уровня сTnI в послеоперационном периоде выявлено статистически значимое увеличение его содержания у пациентов всех групп. При этом необходимо отметить, что уровень сTnI статистически значимо ниже у больных 2, 3 и 4-й группы по сравнению с 1-й на этапе окончания операции, через 12 и 24 ч – у пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й, и через 48 ч – у пациентов 3-й группы.

Изменения ИПМ в послеоперационном периоде у пациентов 1–4-й групп представлены в табл. 7.

Таблица 7
Динамика индекса повреждения миокарда после операции
Table 7
Dynamics of myocardial damage index after surgery

Группа	Через 12 ч	Через 24 ч	Через 48 ч
1-я	1,30 ± 0,15	0,97 ± 0,04	0,63 ± 0,05
2-я	1,44 ± 0,18	1,33 ± 0,15	1,17 ± 0,20
3-я	0,91 ± 0,12*	0,93 ± 0,19	0,43 ± 0,05*
4-я	1,56 ± 0,25	1,40 ± 0,18	1,16 ± 0,10

Примечание: * – статистически значимое различие по сравнению с 1, 2 и 4-й группой.

Note: *, statistically significant difference with Groups 1, 2 and 4.

Наиболее благоприятная динамика ИПМ продемонстрирована у пациентов 3-й группы. Через 12 и 48 ч после операции у больных данной группы зарегистрированы статистически значимо более низкие значения ИПМ по сравнению с таковым у пациентов 1, 2 и 4-й группы.

Клинические исходы

Все включенные в исследование пациенты, данные которых были проанализированы, выписаны из клинических отделений стационара в удовлетворительном состоянии с клиническим улучшением по основной патологии. Характеристики послеоперационного периода представлены в табл. 8.

При сравнительной оценке сроков активизации больных (продолжительность ИВЛ) всех 4 групп (по критерию *Chi-Squaretest*; $p \leq 0,05$) продемонстрирована достоверно более ранняя активизация у пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й.

При сравнительной оценке частоты развития послеоперационных осложнений (по критерию *Chi-Squaretest*; $p \leq 0,05$) выявлена более низкая статистическая значимость частоты развития осложнений у пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й. При этом статистически значимых различий в частоте развития осложнений у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й не выявлено. Общая частота развития послеоперационных осложнений в 1-й группе составила 30,0 %, где ОССН развилась в 13,3 % случаев, ОДН – в 10,0 % и СПОН – в 6,7 % случаев. У пациентов 2-й группы осложнения развились в 13,3 % случаев: ОССН – в 6,7 %, ОДН – в 3,3 %, СПОН – в 3,3 %. У пациентов 3-й группы развитие послеоперационного осложнения (коагулопатическое кровотечение) отмечено только в 1 (3,3 %) случае, связи его развития с применяемыми технологиями не выявлено. Развития ОССН, ОДН, СПОН у пациентов 3-й и 4-й группы не зарегистрировано.

Необходимо отметить статистически значимо более короткую продолжительность пребывания в ОРИТ пациентов 3-й и 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й. Статистически значимых различий по данному показателю между больными 3-й и 4-й группы не выявлено. Статистически значимой разницы по срокам пребывания в стационаре между больными всех исследуемых групп также не отмечено.

Обсуждение

К настоящему времени представлены достаточно убедительные данные о влиянии газообразного NO, подаваемого ингаляционным путем, на функциональное и морфологическое состояние легких в ходе операций с ИК. Так, по данным исследования С.Е.Домнина (2020) показано, что при ингаляции NO в концентрации 20 ppm до ИК обеспечивались удовлетворительные функциональные показатели легких, а при ингаляционной терапии NO в течение всей операции

Таблица 8
Основные характеристики послеоперационного периода; n (%)
Table 8
Main characteristics of the postoperative period; n (%)

Характеристика	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Продолжительность ИВЛ, ч	8,0 ± 2,1	7,5 ± 1,7	4,5 ± 1,0*	4,7 ± 0,5**
ОССН	4 (13,3)	2 (6,7)	0 (0)*	0 (0)*
ОДН	3 (10,0)	1 (3,3)	0 (0)*	0 (0)*
СПОН	2 (6,7)	1 (3,3)	0 (0)*	0 (0)*
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	40,0 ± 2,3	38,0 ± 2,4	30,1 ± 1,0*	27,1 ± 1,5*
Сроки пребывания в стационаре, койко-дни	11,0 ± 2,7	10,5 ± 2,9	9,0 ± 2,0	9,5 ± 2,0

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность; ОДН – острая дыхательная недостаточность; СПОН – синдром полиорганной недостаточности; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; * – значения статистически достоверны по сравнению с 1-й группой.

Note: *, statistically significant compared to Group 1.

в комбинации с перфузией ЛА и вентиляции легких во время ИК сохранялись функциональные показатели и предупреждалось развитие морфологических изменений в легких [2]. Подача газообразного NO в контур ИК, по мнению *А.Ю.Подоксенова и соавт.* (2017), обеспечивала дополнительную защиту легких во время операции [12]. Тем не менее сравнительная оценка ингаляционной подачи NO и подачи в контур ИК на функционально-морфологическое состояние легких ранее не проводилась. По данным настоящего исследования статистически значимых различий в функциональном состоянии легких при различных вариантах ингаляционной подачи и введении в контур ИК не выявлено. Тем не менее установлены наиболее сохраненные показатели функционального состояния легких у пациентов 3-й группы, которые получали ингаляцию NO на протяжении всей операции, а во время ИК ИВЛ комбинировалась с добавлением NO и перфузией ЛА.

При морфологическом исследовании легких отмечено, что во время ИК в отсутствие кровотока по ЛА и кровоснабжении ткани легкого лишь по бронхиальным артериям, в отсутствие ИВЛ происходит изменение структуры легочной ткани, наиболее выраженное в период реперфузии, что, несомненно, отражает наличие ишемических и реперфузионных повреждений легких. Ингаляция NO в период до ИК не предупреждает развитие данных морфологических нарушений. При подаче NO в контур ИК статистически значимо улучшается восстановление кровотока в легких в период реперфузии. Постоянная ингаляция NO в комбинации с проведением перфузии ЛА и сохранением вентиляции легких во время ИК наиболее эффективно предупреждала развитие ишемических и реперфузионных повреждений легочной ткани, сохраняя ее исходное морфологическое строение.

При анализе влияния на функционально-морфологическое состояние легких различных технологий применения NO убедительно продемонстрированы преимущества ингаляционной подачи препарата в течение всей операции, а в период ИК — в комбинации с проведением перфузии ЛА и ИВЛ сниженными объемами. Выраженный положительный эффект данной технологии имеет патогенетическое обоснование и связан с сочетанным воздействием метода «дышащие легкие» (проведение перфузии ЛА и ИВЛ в ходе ИК) и протективным воздействием ингаляционного NO.

Так, в работе *И.Р.Сейфетдинова* (2021) показано, что ингаляция NO в концентрации 20 ppm до и после ИК обеспечивала развитие эффекта preconditionирования миокарда и оказывала умеренное протективное действие на развитие клинко-функциональных изменений. При ингаляции NO в концентрации 20 ppm в течение 3 дней дооперационного периода в комбинации с назначением в до- и постперфузионном периоде наблюдались выраженный эффект preconditionирования миокарда и значимое протективное воздействие на развитие клинических, функциональных изменений и выброс маркеров повреждения миокарда [4].

Несколько исследований посвящены подаче газообразного NO в газонесущую линию ИК. Так, по данным клинических исследований у взрослых и детей во время операций на сердце в условиях ИК [6, 13–15] подтверждено защитное воздействие препарата на миокард, что проявилось в снижении уровня маркеров повреждения миокарда после операции, сохранении сократительной функции миокарда и улучшении течения послеоперационного периода у больных.

Сравнительная оценка ингаляционного и экстракорпорального пути введения NO выполнена ранее лишь в 1 исследовании [7]. Подчеркивается, что вне зависимости от способа подачи газообразного NO (ингаляционного или экстракорпорального) отмечены статистически значимое снижение уровня маркера повреждения миокарда (сTnI) в послеоперационном периоде, стабильные показатели сократимости миокарда как во время, так и после операции и улучшение клинических исходов операции. Статистически значимой разницы в исследуемых показателях между ингаляционным и экстракорпоральным способом подачи NO в ходе операции не выявлено.

Настоящее исследование построено на оценке динамики маркера повреждения миокарда (сTnI) и ИПМ в послеоперационном периоде при 4 различных вариантах применения NO. Наиболее благоприятная динамика ИПМ продемонстрирована у пациентов 3-й группы; статистически значимые более низкие значения ИПМ зарегистрированы через 12 и 48 ч после операции у больных 3-й группы по сравнению с пациентами 1, 2 и 4-й группы. При этом следует отметить, что в 3-й группе NO применялся в течение всей операции (средняя продолжительность назначения — 4,5 ч), тогда как при экстракорпоральном пути введения препарат применялся лишь во время проведения перфузии (средняя продолжительность — ≤ 2 ч). Таким образом, делать вывод о преимуществах ингаляционного применения NO не следует, поскольку, по-видимому, его эффект зависит от времени экспозиции.

Заключение

NO, применяемый при анестезии и ИК в ходе операций на клапанах сердца, оказывает защитное влияние на легкие и сердце. Защитный эффект на легкие проявляется в сохранении их функциональных способностей и морфологического строения, наиболее выраженный при ингаляционном применении NO в течение всей операции в комбинации с проведением перфузии ЛА и ИВЛ во время ИК. Защитное влияние на миокард всех технологий применения NO проявляется в статистически значимом снижении уровня сTnI и ИПМ в послеоперационном периоде. Выраженность защитного эффекта на сердце зависит от времени экспозиции NO и максимально проявляется при его применении в течение всей операции, в т. ч. во время ИК. Как ингаляционное, так и экстракорпоральное применение NO эффективно в профилактике послеоперационных осложнений.

Литература

- Баутин А.Е., Селемир В.Д., Нургалиева А.И. и др. Ингаляционная терапия оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И.Салтанова*. 2021; (3): 98–107. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-98-107.
- Домнин С.Е. Ингаляционная терапия оксидом азота в профилактике повреждений легких у больных с легочной гипертензией при операциях на клапанах сердца: Дисс. ... канд. наук. СПб; 2020. Доступно на: <https://www.dissercat.com/content/ingalyatsionnaya-terapiya-oksidom-azota-v-profilaktike-povrezhdeniy-legkih-u-bolnykh-s-legochnoy-gipertenziy-pri-operatsiyakh-na-klapanakh-serdtsa>
- Пичугин В.В., Сейфетдинов И.Р., Рязанов М.В. и др. Клиническая оценка эффективности фармакологического preconditionирования миокарда оксидом азота при операциях с искусственным кровообращением. *Клиническая физиология кровообращения*. 2020; 17 (3): 203–211. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-203-211.
- Сейфетдинов И.Р. Кардиопротективное воздействие ингаляционного оксида азота при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения: Дисс. ... канд. наук. СПб; 2021. Доступно на: <https://www.dissercat.com/content/kardioprotektivnoe-vozdeystvie-ingalyatsionnogo-okside-azota-pri-operatsiyakh-na-klapanakh>
- Пичугин В.В., Домнин С.Е., Сандалкин Е.В. и др. Влияние способа введения газообразного оксида азота на эффективность защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением. *Клиническая физиология кровообращения*. 2022; 2 (19): 137–146. DOI: 10.24022/1814-6910-2022-19-2-137-146.
- James C., Millar J.C., Horton S., Brizard C.P. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Int. Care Med.* 2016; 42 (11): 1744–1752. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6.
- Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Y.K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 157 (6): 2328–2336.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
- Пичугин В.В., Мельников Н.Ю., Сандалкин Е.В. Защита сердца и легких при анестезиолого-перфузионном обеспечении операций на клапанах сердца. *Клиническая физиология кровообращения*. 2014; (4): 50–59. Доступно на: https://efc-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=941&ID=18670
- Пичугин В.В., Бобер В.В., Домнин С.Е. и др. Эффективность методов защиты легких у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца. *Медицинский альманах*. 2017; (3): 130–136. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-metodov-zaschity-legkih-u-patsientov-s-vysokoy-legochnoy-gipertenziey-pri-korreksii-klapannyh-porokov-serdtsa?ysclid=lvh04a3pnf513175990>
- Шешурина Т.А. Современные лабораторные показатели в оценке повреждения эффективности защиты миокарда при оперативных вмешательствах на сердце: Дисс. ... канд. наук. СПб; 2023. Доступно на: <https://www.dissercat.com/content/sovremennye-laboratornye-pokazateli-v-otsenke-povrezhdeniya-i-effektivnosti-zashchity-miokar>
- Olejnik, S., Algina, J. Generalized Eta and Omega squared statistics: measures of effect size for some common research designs. *Psychol. Methods*. 2003; 8 (4): 434–447. DOI: 10.1037/1082-989X.8.4.434.
- Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Подоксенов А.Ю. и др. Способ защиты легких от ишемического и реперфузионного повреждения во время кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением: Патент РФ № 2628643 RU от 21.08.17. Доступно на: https://searchplatform.rospatent.gov.ru/doc/RU2628643C1_20170821
- Каменщиков Н.О., Мандель И.А., Подоксенов Ю.К. и др. Защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения посредством подачи оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при проведении искусственного кровообращения. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21 (4): 79–86. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-4-79-86.
- Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S. et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127 (1): 44–50. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2002.08.001.
- Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children – a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146 (3): 530–536. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.100.

Поступила: 27.08.23
Принята к печати: 24.04.24

References

- Bautin A.E., Selemir V.D., Nurgalieva A.I. et al. [Inhalation therapy with nitric oxide synthesized from atmospheric air in the postoperative period of cardiac surgery in children: single-center retrospective cohort study]. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I.Saltanova*. 2021; (3): 98–107. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-98-107 (in Russian).
- Domnin S.E. [Inhaled nitric oxide therapy in the prevention of lung damage in patients with pulmonary hypertension during heart valve surgery: Diss.]. St. Petersburg; 2020. Available at: <https://www.dissercat.com/content/ingalyatsionnaya-terapiya-oksidom-azota-v-profilaktike-povrezhdeniy-legkih-u-bolnykh-s-legochnoy-gipertenziy-pri-operatsiyakh-na-klapanakh>
- Pichugin V.V., Seyfedinov I.R., Ryazanov M.V. et al. [A clinical evaluation of the effectiveness of pharmacological preconditioning of the myocardium with nitric oxide in operations with cardiopulmonary bypass]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2020; 17 (3): 203–211. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-203-211 (in Russian).
- Seyfedinov I.R. [Cardioprotective effects of inhaled nitric oxide during heart valve surgery under artificial circulation: Diss.]. St. Petersburg; 2021. Available at: <https://www.dissercat.com/content/kardioprotektivnoe-vozdeystvie-ingalyatsionnogo-okside-azota-pri-operatsiyakh-na-klapanakh> (in Russian).
- Pichugin V.V., Domnin S.E., Sandalkin E.V. et al. [Influence of the method of gaseous nitric oxide administration on the effectiveness of myocardial protection during operations with cardiopulmonary bypass]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2022; 2 (19): 137–146. DOI: 10.24022/1814-6910-2022-19-2-137-146 (in Russian).
- James C., Millar J.C., Horton S., Brizard C.P. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial. *Int. Care Med.* 2016; 42 (11): 1744–1752. DOI: 10.1007/s00134-016-4420-6.
- Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Y.K. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 157 (6): 2328–2336.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.
- Pichugin V.V., Mel'nikov N.Yu., Sandalkin E.V. [Heart and lungs protection techniques in anesthetic and perfusion management of heart valves surgery]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2014; (4): 50–59. Available at: https://efc-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=941&ID=18670 (in Russian).
- Pichugin V.V., Bober V.V., Domnin S.E. et al. [The effectiveness of lung protection methods in patients with high pulmonary hypertension during the correction of valvular heart defects]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2017; (3): 130–136. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-metodov-zaschity-legkih-u-patsientov-s-vysokoy-legochnoy-gipertenziey-pri-korreksii-klapannyh-porokov-serdtsa?ysclid=lvh04a3pnf513175990> (in Russian).
- Sheshurina T.A. [Modern laboratory parameters in assessing damage to the effectiveness of myocardial protection during cardiac surgery: Diss.]. St. Petersburg; 2023. Available at: <https://www.dissercat.com/content/sovremennye-laboratornye-pokazateli-v-otsenke-povrezhdeniya-i-effektivnosti-zashchity-miokar> (in Russian).
- Olejnik, S., Algina, J. Generalized Eta and Omega squared statistics: measures of effect size for some common research designs. *Psychol. Methods*. 2003; 8 (4): 434–447. DOI: 10.1037/1082-989X.8.4.434.
- Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Podoksenov A.Yu. et al. [A method for protecting the lungs from ischemic and reperfusion injury during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass]: Russian patent № 2628643 RU. August 21, 2017. Available at: https://searchplatform.rospatent.gov.ru/doc/RU2628643C1_20170821 (in Russian).

13. Kamenshchikov N.O., Mandel' I.A., Podoksenov Yu.K. et al. [Myocardium protection against ischemic-reperfusion injury by nitric oxide supplied to the extracorporeal circulation line during cardiopulmonary bypass (experimental study)]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017; 21 (4): 79–86. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-4-79-86 (in Russian).
14. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S. et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127 (1): 44–50. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2002.08.001.
15. Delchhia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children – a randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146 (3): 530–536. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.100.

Received: August 27, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Пичугин Владимир Викторович — д. м. н., профессор, научный руководитель отделения анестезиологии и реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиника имени академика Б.А.Королева»; тел.: (920) 026-77-22; e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7724-0123>)

Vladimir V. Pichugin, Doctor of Medicine, Professor, Scientific Director, Department of Anesthesiology and Resuscitation, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute — Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (920) 026-77-22; e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7724-0123>)

Домнин Степан Евгеньевич — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиника имени академика Б.А.Королева»; тел.: (962) 508-35-05; e-mail: stepan.domnin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7146-5927>)

Stepan E. Domnin, Candidate of Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute — Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (962) 508-35-05; e-mail: stepan.domnin@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7146-5927>)

Баутин Андрей Евгеньевич — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 753-91-10; e-mail: abautin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>)

Andrey E. Bautin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution “V.A.Almazov National Medical Research Center”, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 753-91-10; e-mail: abautin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>)

Федоров Сергей Андреевич — к. м. н., врач-сердечно-сосудистый хирург Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиника имени академика Б.А.Королева»; тел.: (987) 080-46-23; e-mail: sergfeodorov1991@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>)

Sergey A. Fedorov, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute — Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (987) 080-46-23; e-mail: sergfeodorov1991@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>)

Журко Сергей Александрович — к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиника имени академика Б.А.Королева»; тел.: (903) 609-34-15; e-mail: zhurkoser@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5222-1329>)

Sergey A. Jourko, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, Head of Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute — Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (903) 609-34-15; e-mail: zhurkoser@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5222-1329>)

Рязанов Михаил Валерьевич — к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиника имени академика Б.А.Королева»; тел.: (951) 919-48-07; e-mail: riazanov_mv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-3608>)

Michail V. Ryzanov, Candidate of Medicine, Cardiovascular Surgeon, Head of Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute — Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (951) 919-48-07; e-mail: riazanov_mv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5195-3608>)

Сейфетдинов Ильгиз Рязидович — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиника имени академика Б.А.Королева»; тел.: (915) 938-57-04; e-mail: ilgizskkb@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4821-8905>)

Ilgiz R. Seyfedinov, Candidate of Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute — Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (915) 938-57-04; e-mail: ilgizskkb@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4821-8905>)

Бричкин Юрий Дмитриевич — д. м. н., профессор-консультант Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт — специализированная кардиохирургическая клиника имени академика Б.А.Королева»; тел.: (903) 609-04-01; e-mail: y.d.brichkin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7945-9652>)

Yuriy D. Brichkin, Doctor of Medicine, Professor-consultant, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Research Institute — Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A.Korolev”; tel.: (903) 609-04-01; e-mail: y.d.brichkin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7945-9652>)

Участие авторов

Пичугин В.В., Баутин А.Е. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста

Домнин С.Е. — сбор и обработка материала, статистическая обработка материала, написание текста

Федоров С.А., Журко С.А., Рязанов М.В., Сейфетдинов И.Р. — сбор и обработка материала

Бричкин Ю.Д. — концепция и дизайн исследования

Все авторы внесли значительный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию данных, участвовали в подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений, окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Authors Contribution

Pichugin V.V., Bautin A.E. — concept and design of the study, analysis, and preparation of the article, writing the text

Domnin S.E. — collection and processing of the material, statistical processing of the material, writing the text

Fedorov S.A., Jourko S.A., Ryzanov M.V., Seyfedinov I.R. — collection and processing of the material

Brichkin Yu.D. — concept and design of the study

All authors 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.