

Высокодозная ингаляционная терапия оксидом азота в лечении нозокомиальной пневмонии, развившейся после кардиохирургических операций

Т.П.Калашникова¹ ✉, Н.О.Каменщиков¹, Ю.К.Подоксенов¹, Ю.А.Арсеньева¹, М.А.Тё¹, Е.А.Чурилина¹, Ю.С.Свирко¹, С.Н.Авдеев², Б.Н.Козлов¹, А.А.Бощенко¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, 111А

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Нозокомиальная пневмония (НП) является наиболее частым инфекционным осложнением после кардиохирургических операций. **Целью** исследования являлась оценка эффективности и безопасности многократных ингаляций оксидом азота (NO) в концентрации 200 ppm для лечения НП, развившейся после кардиохирургических операций. **Материалы и методы.** В пилотное одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включены спонтанно дышащие пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, оперированные в условиях искусственного кровообращения, с осложненным послеоперационным периодом в виде НП. Пациенты ($n = 40$) были распределены на 2 группы: больные контрольной группы ($n = 20$) получали стандартную антибактериальную терапию (АБТ), лица основной группы ($n = 20$) дополнительно получали ингаляции оксида азота (iNO) 200 ppm по 30 мин 3 раза в день до прекращения АБТ, но не более 7 дней. Оценивались продолжительность АБТ, динамика температуры тела, артериального давления, частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, индекса сатурации, который рассчитывался как соотношение показателей насыщения кислородом периферических капилляров по данным пульсоксиметрии (SpO_2) и инспираторной фракции кислорода (FiO_2), а также соотношение показателей парциального давления кислорода в артериальной крови (PO_2) и FiO_2 , уровня лейкоцитов крови, С-реактивного белка, прокальцитонина, пресепсина, ферритина, количества баллов по опроснику качества жизни EQ-5D-5L. Сравнивалась частота смены схем АБТ из-за неэффективности и продолжительность госпитализации. **Результаты.** Терапия iNO хорошо переносилась, не оказывала значимого влияния на системную гемодинамику, не сопровождалась клинически значимым повышением уровня метгемоглобина и NO_2 . Продолжительность терапии составила $6,2 \pm 0,8$ дня. В группе iNO зафиксированы сокращение сроков АБТ ($p < 0,001$), меньшая продолжительность лихорадки ($p = 0,008$) и частоты смены схем АБТ из-за неэффективности ($p < 0,001$). Под влиянием iNO отмечены более высокие показатели индекса сатурации SpO_2 / FiO_2 на 3-и сутки ($p = 0,034$) и к моменту окончания АБТ ($p = 0,009$), а также индекса оксигенации PO_2 / FiO_2 — на 3-и ($p = 0,002$), 5-е сутки ($p < 0,001$) терапии и в день окончания АБТ ($p = 0,004$). В группе iNO также выявлено снижение уровня лейкоцитов, прокальцитонина и нейтрофильно-лимфоцитарного отношения на 3-и сутки лечения и меньшие значения уровня нейтрофилов в крови к моменту окончания АБТ по сравнению с группой контроля. **Заключение.** Терапия iNO в концентрации 200 ppm 3 раза в сутки у пациентов с НП, развившейся после кардиохирургических операций, является безопасной, приводит к сокращению сроков лечения антибактериальными препаратами, снижению частоты смены схем АБТ, улучшению оксигенации, более быстрой реверсии лабораторных маркеров воспаления. Полученные данные могут служить предпосылкой применения iNO для лечения НП у кардиохирургических больных.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, оксид азота, сроки антибактериальной терапии, сердечно-сосудистая хирургия, индекс оксигенации.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 122123000017-3 «Органопротекция оксидом азота в сердечно-сосудистой хирургии: технологическое обеспечение (аппаратные комплексы синтеза и устройства доставки), механизмы реализации защитного эффекта и влияние на клинические исходы».

Этическая экспертиза. Протокол исследования (№ 240) одобрен Комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 15 февраля 2023 г. Все включенные в исследование пациенты дали письменное информированное согласие на участие в нем.

© Калашникова Т.П. и соавт., 2025

Для цитирования: Калашникова Т.П., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Арсеньева Ю.А., Тё М.А., Чурилина Е.А., Свирко Ю.С., Авдеев С.Н., Козлов Б.Н., Бощенко А.А. Высокодозная ингаляционная терапия оксидом азота в лечении нозокомиальной пневмонии, развившейся после кардиохирургических операций. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 61–74. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-61-74

High-dose inhaled nitric oxide therapy for nosocomial pneumonia following cardiac surgical procedures

Tatiana P. Kalashnikova¹ ✉, Nikolay O. Kamenshchikov¹, Yuri K. Podoksenov¹, Yulia A. Arseneva¹, Mark A. Tyo¹, Elena A. Churilina¹, Yulia S. Svirko¹, Sergey N. Avdeev², Boris N. Kozlov¹, Alla A. Boshchenko¹

- ¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences": ul. Kievskaya 111a, Tomsk, 634012, Russia
- ² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Nosocomial pneumonia is the most common infectious complication following cardiac surgical procedures. **The aim** was to assess the efficacy and safety of repeated inhalation sessions of 200 ppm nitric oxide for nosocomial pneumonia following cardiac surgical procedures. **Methods.** The pilot single-center prospective randomized study included spontaneously breathing patients with cardiovascular diseases, operated on under artificial circulation, with a complicated postoperative period in the form of nosocomial pneumonia. These patients ($n = 40$) underwent surgical procedures under cardiopulmonary bypass and developed nosocomial pneumonia in the postoperative period. The control group ($n = 20$) received standard antibacterial therapy, the experimental group ($n = 20$) received additional inhalation of 200 ppm nitric oxide (iNO) for 30 minutes 3 times a day before the completion of antibacterial therapy, but no more than 7 days later. We assessed the duration of antibacterial therapy, the changes in temperature, blood pressure, respiratory rate and heart rate, the oxygenation index SpO_2/FiO_2 and PO_2/FiO_2 , the level of leukocytes, C-reactive protein, procalcitonin, presepsin, ferritin, and the quality of life questionnaire EQ-5D-5L score. The frequency of changes in antibacterial therapy regimens due to their ineffectiveness and the duration of hospitalization were compared. **Results.** iNO therapy was well tolerated, did not have a significant effect on systemic hemodynamics, and was not accompanied by a clinically significant increase in the level of methemoglobin and NO_2 . Its duration was 6.2 ± 0.8 days. In the iNO treatment group, there was a shorter time of antibacterial therapy ($p < 0.001$), a shorter duration of fever ($p = 0.008$), and a shorter frequency of changing antibacterial treatment regimens due to their ineffectiveness ($p < 0.001$). Under the influence of iNO, higher rates of oxygenation indices SpO_2/FiO_2 were noted on Day 3 ($p = 0.034$) and on the day of completion of antibacterial therapy ($p = 0.009$); higher PO_2/FiO_2 were observed on Day 3 ($p = 0.002$), Day 5 ($p < 0.001$) of the therapy and the day of the completion of antibacterial therapy ($p = 0.004$). In the iNO treatment group, a decrease in the level of leukocytes, procalcitonin, and the neutrophil-to-lymphocyte ratio was detected on Day 3 of the treatment, as well as lower neutrophil levels in the blood on the day of the completion of antibacterial therapy in comparison with the control group. **Conclusion.** iNO at a dose of 200 ppm 3 times a day in patients with nosocomial pneumonia following cardiac surgical procedures is safe, leads to a reduction in the duration of antibacterial therapy, a decrease in the frequency of changes in antibacterial therapy regimens, the improvement of oxygenation, and faster changes in the laboratory markers of inflammation. The data obtained serve as a prerequisite for the use of iNO for the treatment of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients.

Key words: nosocomial pneumonia, nitric oxide, duration of antibacterial therapy, cardiovascular surgery, oxygenation index.

Conflict of interests. All authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of state assignment no. 122123000017-3 "Organ protection with nitric oxide in cardiovascular surgery: Technological support (synthesis and delivery devices), mechanisms of the protective effect, and the impact on clinical outcomes".

Ethical review. The study protocol (No.240) was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" on February 15, 2023. All patients included in the study gave written informed consent to participate.

© Kalashnikova T.P. et al., 2025

For citation: Kalashnikova T.P., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Arseneva Yu.A., Tyo M.A., Churilina E.A., Svirko Yu.S., Avdeev S.N., Kozlov B.N., Boshchenko A.A. High-dose inhaled nitric oxide therapy for nosocomial pneumonia following cardiac surgical procedures. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 61–74 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-61-74

Нозокомиальная пневмония (НП) является наиболее частым инфекционным осложнением послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов [1–4]. Ее частота может составлять до 22 % при коронарном шунтировании (КШ) и клапанной хирургии и достигать до 36,9 % при вмешательствах по поводу расслоения аорты [5–9].

Высокая распространенность НП у кардиохирургических пациентов обусловлена воздействием целого ряда повреждающих факторов: искусственное кровообращение (ИК), сопровождающееся разрушением форменных элементов крови, гипоперфузия легких, а затем их реперфузионное повреждение, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), гипотермия, массивная трансфузионная терапия, нарушение каркасной целостности и нормальной экскурсии грудной клетки, затруднение кашлевого рефлекса вследствие болевого синдрома. Кардиохирургические пациенты характеризуются высокой коморбидностью: пожилой возраст, большая распространенность курения, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета и других сопутствующих заболеваний.

В этиологической структуре НП, в т. ч. в кардиохирургии, ведущая роль принадлежит грамотрица-

тельным микроорганизмам, характеризующимся высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам (АБП) [10–15]. Повышение эффективности лечения НП остается актуальной проблемой. С этой точки зрения перспективным представляется добавление к стандартной антибактериальной терапии (АБТ) ингаляций оксида азота (iNO) в высоких концентрациях.

В последние годы появился опыт успешного применения iNO при терапии вирусных пневмоний, в частности, вызванных вирусом SARS-CoV-2 [16–23], острым бронхолите [24]. Исследования, посвященные iNO при бактериальных инфекциях дыхательных путей, в современной литературе единичны. Так, описан положительный эффект применения iNO на крысиной модели синегнойной пневмонии [25]. Антибактериальная активность iNO в дозе ≥ 160 ppm продемонстрирована только в отдельных клинических работах и исследованиях *in vitro* [26–32]. Они посвящены в основном лечению пациентов с муковисцидозом [28–32].

Применение iNO в терапии НП после операций в условиях ИК может быть дополнительно патогенетически обосновано дефицитом эндогенного ок-

сида азота (NO), возникающим вследствие особых условий оперативного вмешательства. Доказано, что эритроциты, проходя через контур экстракорпоральной циркуляции, подвергаются разрушению, что сопровождается генерацией свободного гемоглобина в кровотоке, который улавливает NO, продуцируемый эндотелиальными клетками, истощая уровни эндогенного NO плазмы. Это приводит к сужению сосудов и снижению перфузии органов, в т. ч. легких [33].

При выборе схемы iNO-терапии необходимо определить концентрацию, продолжительность каждой ингаляции и их кратность. Доказано отсутствие токсического действия NO в дозе 400 ppm на культуру фибробластов кожи человека [34] и в дозе 200 ppm — на лимфоциты [35], кератиноциты и эндотелиальные клетки [36]. По данным большинства исследований показаны эффективность и безопасность периодической многократной iNO-терапии высокими (160–200 ppm) дозами при средней продолжительности каждой ингаляции 30 мин 3–5 раз в сутки [16–24, 28–32], в т. ч. у беременных [23] и новорожденных [24].

Целью данного пилотного исследования явилась оценка эффективности и безопасности многократной прерывистой высокодозной iNO-терапии при лечении НП у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК.

Материалы и методы

Проведено пилотное одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, в которое были включены спонтанно дышащие пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, оперированные в условиях ИК, у которых послеоперационный период был осложнен НП.

Всего проанализированы данные 144 пациентов с НП. Критериям исключения соответствовали 102 пациента, 2 отказались от участия в исследовании.

Критерии включения:

- кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК в настоящую госпитализацию;
- возраст старше 18 лет;
- диагноз НП в послеоперационном периоде;
- самостоятельное дыхание;
- отрицательный результат экспресс-теста для выявления антигена коронавируса SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа в день установления диагноза пневмония.

Критерии исключения:

- оперативное вмешательство по поводу инфекционного эндокардита;
- диагностированный инфекционный процесс другой локализации на момент скрининга;
- продолжающаяся ИВЛ;
- наличие трахеостомы;
- участие пациента в другом клиническом исследовании на момент скрининга или в течение предшествующих 3 мес.;
- сопутствующее заболевание легких с потребностью в респираторной поддержке до оперативного вмешательства;

- наличие в анамнезе злокачественных новообразований или других необратимых заболеваний / состояний с 6-месячной смертностью > 50 %;
- наличие инфекции вирусом иммунодефицита человека.

Таким образом, критериям включения / исключения соответствовали 40 пациентов, которые были включены в исследование и рандомизированы в соотношении 1 : 1 на 2 группы:

- 1-я ($n = 20$) — пациенты, получавшие ингаляции оксида азота (iNO) 200 ppm по 30 мин 3 раза в день NO;
- 2-я ($n = 20$) — группа контроля.

Скрининг и рандомизация проводились последовательно друг за другом в день установления диагноза НП.

Диагноз НП устанавливался в соответствии с национальными рекомендациями [10] и подтверждался результатами компьютерной томографии.

Первичной конечной точкой являлась разница между группами в сроках АБТ, вторичными конечными точками — разница между сравниваемыми группами по следующим параметрам:

- динамика температуры, артериального давления (АД), частоты дыхательных движений (ЧДД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), соотношения показателей насыщения кислородом периферических капилляров по данным пульсоксиметрии (SpO_2) и инспираторной фракции кислорода (FiO_2) (индекс сатурации — SpO_2 / FiO_2), а также соотношения показателей парциального давления кислорода в артериальной крови (PO_2) и FiO_2 (индекс оксигенации — PO_2 / FiO_2);
- длительная лихорадка ($> 37,0^\circ C$);
- динамика уровня лейкоцитов крови, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, пресепсина, ферритина;
- динамика оценки по опроснику качества жизни EQ-5D-5L (баллы);
- частота смены схем АБТ из-за неэффективности;
- продолжительность госпитализации.

Рассчитывались показатели SpO_2 / FiO_2 и PO_2 / FiO_2 (мм рт. ст.).

Учитывая сроки развития НП, данные локальной микробиологической резистентности к АБП и национальных рекомендаций [10, 14, 37], эмпирическая АБТ у пациентов обеих групп включала в себя карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем, дорипенем, меропенем или биापенем) или ингибитор-защищенный цефалоспорином с антисинегнойной активностью (цефоперазон / сульбактам, цефепим / сульбактам). Пациенты основной группы дополнительно к стандартной АБТ получали iNO с помощью аппарата «Тианокс-КС» в концентрации 200 ppm по 30 мин 3 раза в сутки под непрерывным мониторингом уровня метгемоглобина с помощью фракционной пульсоксиметрии. Общий курс iNO-терапии длился до отмены АБП, но не более 7 дней.

Клинические, лабораторные и инструментальные параметры эффективности фиксировались на 3-й и 5-е сутки после начала терапии, а также в день отмены АБТ.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 27. Проверка согласия с нормальным законом распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании количественных показателей использовалось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) для показателей, имеющих нормальное распределение, или медиана (Me) и межквартильный интервал (IQR) при распределении, отличном от нормального. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в 2 независимых группах использовался критерий Стьюдента для независимых групп при нормальном распределении показателя или критерий Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Для сравнения номинальных показателей в 2 независимых группах использовался точный критерий Фишера. При сравнении связанных совокупностей (анализ «до-после») для количественных переменных в случае нормального распределения применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями, при распределении, отличном от нормального, применялся критерий Фридмана. Результаты

статистического анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Графическая схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Основные дооперационные клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Пациенты сравниваемых групп не различались по типу выполненных оперативных вмешательств и основным периоперационным характеристикам (табл. 2). НП диагностирована у всех пациентов спустя 4 дня после операции.

iNO-терапия хорошо переносилась пациентами основной группы. Не было отмечено ни одного случая отказа от терапии или развития неблагоприятных побочных реакций. Уровень метгемоглобина ни у одного из пациентов NO-группы не превышал 2 %, а NO_2 — порог 3 ppm [38].

В основной группе продолжительность АБТ была статистически значимо меньше (табл. 3, рис. 1),

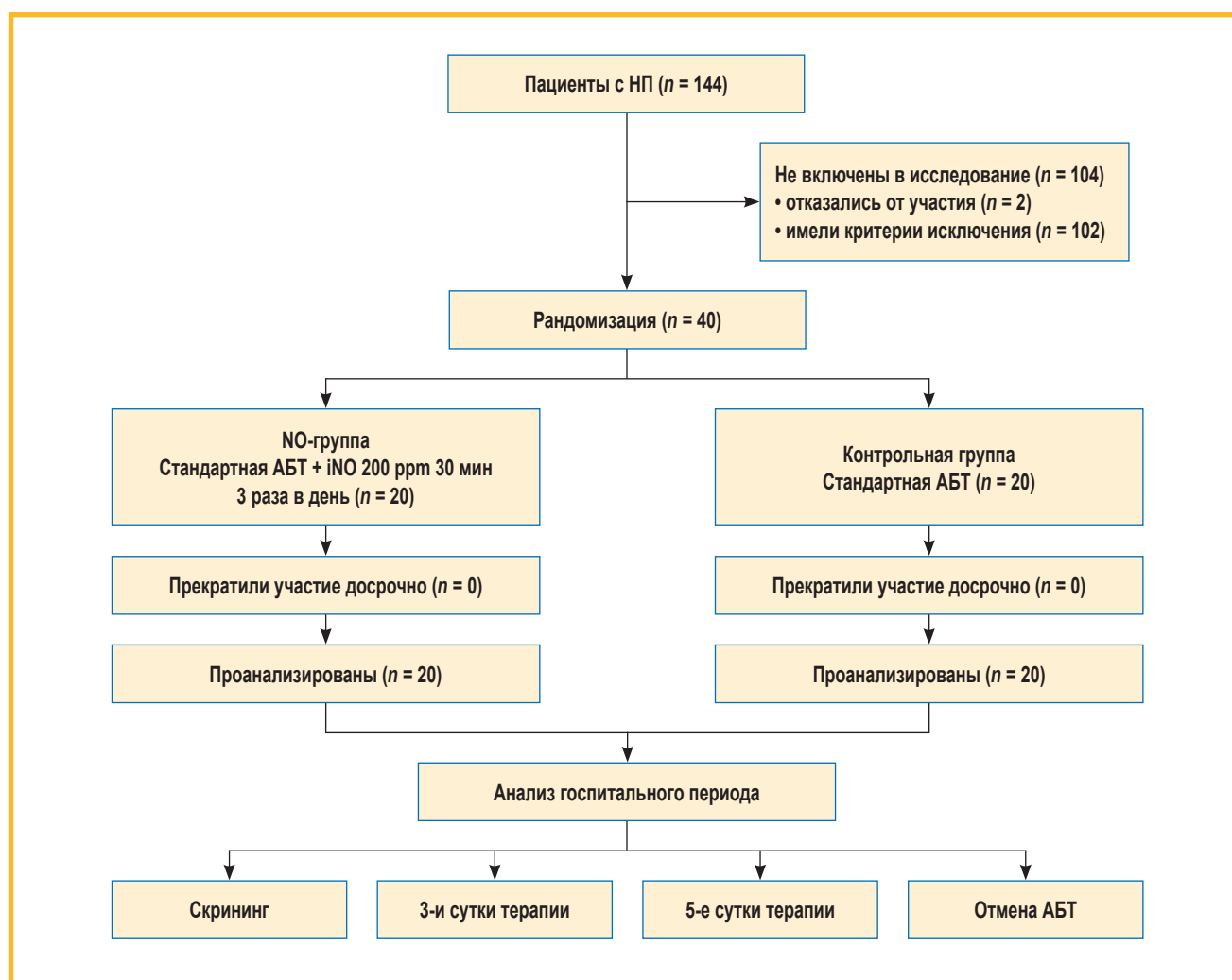


Рис. 1. Графическая схема дизайна исследования

Примечание: НП — нозокомиальная пневмония; АБТ — антибактериальная терапия; iNO — ингаляции оксида азота.

Figure 1. Study flow chart

Таблица 1
Дооперационные клинико-демографические характеристики пациентов
Table 1
Preoperative clinical and demographic characteristics of the patients

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	NO-группа (n = 20)	p
Возраст, полных лет (Me (IQR))	66 (62–69)	62,5 (54–69)	0,251
Мужской пол, n (%)	18 (81,8)	13 (72,2)	0,705
Рост, см (M ± SD)	170,1 ± 7,58	171,9 ± 10,7	0,525
Масса тела, кг (M ± SD)	82,8 ± 18,1	88,8 ± 15,5	0,266
ИМТ, кг / м ² (M ± SD)	28,1 ± 4,81	29,8 ± 3,71	0,207
Курение, n (%)	16 (80)	11 (55)	0,176
Индекс курения, пачко-лет (Me (IQR))	35 (19,75–47,5)	25 (20–27)	0,487
ХОБЛ, n (%)	6 (30)	4 (20)	0,716
АГ, n (%)	17 (85)	16 (80)	1,0
НТГ, n (%)	1 (5)	0 (0)	1,0
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	6 (30)	5 (25)	1,0
ПИКС, n (%)	10 (50)	7 (35)	0,523
ФП, n (%)	4 (20)	9 (45)	0,176
ФВ ЛЖ, % (M ± SD)	59,6 ± 6,25	55,8 ± 12,9	0,276
Индекс коморбидности Чарлсона (M ± SD)	4,18 ± 1,62	3,56 ± 1,34	0,197
СКФ (мл / мин / 1,73 м ²) (Me (IQR))	85,5 (76–90)	76,0 (59–93)	0,798
EuroSCORE II, % (Me (IQR))	1,33 (0,79–1,96)	1,49 (1,08–3,08)	0,274
Продолжительность госпитализации, койко-дни (Me (IQR))	6,5 (3,0–8,0)	7 (4,0–8,0)	0,717
Гемоглобин, г / л (M ± SD)	136,5 ± 11,4	140,6 ± 14,1	0,319
Гематокрит, % (M ± SD)	41,4 ± 3,52	42,1 ± 3,65	0,551
Эритроциты, 10 ¹² / л (M ± SD)	4,75 ± 0,42	4,84 ± 0,37	0,472
Лейкоциты, 10 ⁹ / л (Me (IQR))	6,96 (5,89–9,97)	6,12 (5,40–7,95)	0,202

Примечание: Me – медиана; IQR (InterQuartile Range) – межквартильный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; EuroSCORE II – шкала оценки периоперационного риска смерти при операции на сердце.

Таблица 2
Периоперационные данные и характеристики пациентов
Table 2
Perioperative data and patient characteristics

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	NO-группа (n = 20)	p
Тип оперативного вмешательства, n (%):			
• изолированное КШ	13 (65)	9 (45)	0,583
• коррекция клапанной патологии	3 (15)	6 (30)	
• КШ + коррекция клапанной патологии	1 (5)	3 (15)	
• FET	2 (10)	1 (5)	
• Nemiarch + ПАК	1 (5)	1 (5)	
Количество шунтов у больных с КШ (Me (IQR))	2 (2–3)	3 (2,5–3)	0,329
Длительность ИК, мин (Me (IQR))	89,5 (74–120)	112,5 (87–143)	0,140
Время пережатия аорты, мин (Me (IQR))	60,5 (42–84)	83,5 (55–101)	0,140
Продолжительность оперативного вмешательства, мин (M ± SD)	240,0 ± 49,8	271,8 ± 56,0	0,069
Общая продолжительность ИВЛ, мин (Me (IQR))	740 (660–900)	769,5 (660–970)	0,619
Объем кровопотери, мл (Me (IQR))	1 000 (1 000–1 000)	1 000 (800–1 000)	0,443
Hb после операции, г / л (M ± SD)	101,1 ± 12,1	106,9 ± 19,1	0,264
Ht после операции, % (M ± SD)	28,8 ± 3,45	30,8 ± 5,00	0,146

Начало. Окончание табл. 2 см. на стр. 66

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 65

Эритроциты после операции, $10^{12}/л$ ($M \pm SD$)	$3,47 \pm 0,42$	$3,71 \pm 0,57$	0,135
Лейкоциты после операции, $10^9/л$ (Me (IQR))	11,0 (10,1–13,2)	12,3 (10,1–15,3)	0,989
Переливание компонентов крови в периоперационном периоде, n (%)	5 (25)	3 (15)	0,695
Трансфузия эритроцитарной взвеси, n (%)	2 (10)	2 (10)	1,0
Кумулятивный объем эритроцитарной взвеси, мл (Me (IQR))	454,5 (323–586)	614 (593–636)	0,333
Трансфузия свежезамороженной плазмы, n (%)	3 (15)	2 (10)	1,0
Кумулятивный объем свежезамороженной плазмы, мл (Me (IQR))	610 (595–740)	570 (510–630)	0,8
Трансфузия тромбоцитарного концентрата, n (%)	2 (10)	0 (0)	0,487
День развития НП	4 (4–7)	4,5 (3–7)	0,510

Примечание: Me – медиана; IQR (InterQuartile Range) – межквартильный интервал; КШ – коронарное шунтирование; FET (Frozen Elephant Trunk) – протезирование всей дуги аорты с имплантацией стент-графта в нисходящую аорту; Hemiarth – протезирование дуги аорты по методике «полудуги»; ПАК – протезирование аортального клапана; ИК – искусственное кровообращение; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; Hb – гемоглобин крови; Ht – гематокрит крови; НП – нозокомиальная пневмония.

в среднем на 3 дня, однако это существенно не повлияло на общую продолжительность госпитализации (см. табл. 3).

У пациентов контрольной группы лихорадка сохранялась значительно более продолжительное время, у 7 из них потребовалась смена стартовой АБТ из-за неэффективности (см. табл. 3).

Влияния iNO-терапии на параметры системной гемодинамики (АД и ЧСС) не отмечено (табл. 4). Температура тела снижалась у пациентов обеих сравниваемых групп на всех этапах исследования без значимых межгрупповых различий (см. табл. 4), однако длительность лихорадки $> 37^\circ\text{C}$ сохранялась дольше у пациентов контрольной группы (см. табл. 3). Повышение показателя $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2$ у пациентов контрольной группы зафиксировано только на 5-е сутки терапии и к моменту отмены АБП, у лиц, получавших iNO-терапию, улучшение данных параметров отмечено раньше и наблюдалось непрерывно на всех этапах исследования. Через 72 ч терапии и к моменту отмены АБП у пациентов основной группы отмечены более высокие показатели $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2$ и $\text{PO}_2 / \text{FiO}_2$ на всех оцениваемых этапах лечения (см. табл. 4). Количество баллов по опроснику качества жизни EQ-5D-5L увеличивалось у пациентов обеих групп на всех этапах исследования без значимых межгрупповых различий.

При анализе лабораторных маркеров воспаления крови в НО-группе отмечены значимое снижение уровня лейкоцитов на 3-и сутки терапии и тенденция

к снижению уровня нейтрофилов ($p = 0,051$) с уменьшением нейтрофильно-лимфоцитарного отношения на 3 и 5-е сутки терапии (табл. 5). В результате к моменту отмены АБП у пациентов основной группы

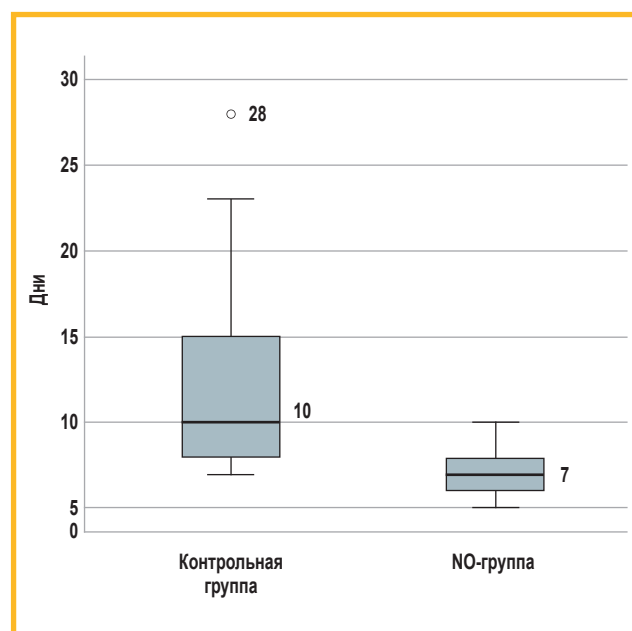


Рис. 2. Длительность антибактериальной терапии в сравниваемых группах

Figure 2. Duration of antibacterial therapy in the compared groups

Таблица 3
Сроки разрешения пневмонии и продолжительность госпитализации

Table 3
Time to pneumonia resolution and the duration of hospitalization

Показатель	Контрольная группа ($n = 20$)	Основная группа ($n = 20$)	p
Длительность лихорадки, дни	2 (2–7)	2 (1–2)	0,008
Смена АБТ, n (%)	7 (35)	0	< 0,001
Продолжительность АБТ, дни	10 (8–15)	7 (6–8)	< 0,001
Дни от окончания АБТ до выписки	2 (1–7)	3,5 (2–7,5)	0,246
Продолжительность госпитализации, дни	$30,1 \pm 13,0$	$27,0 \pm 8,70$	0,416

Примечание: АБТ – антибактериальная терапия.

Таблица 4
Физикальные данные пациентов на этапах лечения

Table 4
Physical condition of the patients at the different treatment stages

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 20)	p
САД, мм рт. ст. (Me (IQR)):			
• скрининг	120 (110–130)	110 (110–120)	0,299
• 3-и сутки	117,4 ± 11,8	118,3 ± 9,79	0,792
• 5-е сутки	120 (110–120)	116,5 (110–120)	0,946
• отмена АБТ	110 (110–120)	110 (110–120)	0,240
p (анализ «до-после»)	0,016	0,270	
ДАД, мм рт. ст. (Me (IQR)):			
• скрининг	70 (64–80)	70 (65–70)	0,968
• 3-и сутки	70 (64–80)	70 (70–80)	0,219
• 5-е сутки	70 (66–75)	70 (70–80)	0,600
• отмена АБТ	70 (66–70)	70 (70–80)	0,155
p (анализ «до-после»)	0,572	0,400	
ЧСС в минуту:			
• скрининг (M ± SD)	81,9 ± 13,1	77,2 ± 11,6	0,248
• 3-и сутки (Me (IQR))	75 (70–80)	74,5 (68–82)	0,619
• 5-е сутки (Me (IQR))	74 (68–82)	72 (70–75)	0,638
• отмена АБТ (Me (IQR))	68 (66–74)	71,5 (70–75)	0,140
p (анализ «до-после»)	< 0,001	0,537	
	$p_{1-4} = 0,003$		
	$p_{2-4} = 0,12$		
ЧДД в минуту (Me (IQR)):			
• скрининг	20 (20–20)	24 (20–28)	0,013
• 3-и сутки	20 (16–20)	20 (18–24)	0,180
• 5-е сутки	18,5 (16–20)	19,5 (16–20)	0,697
• отмена АБТ	17 (16–19)	16 (15–17)	0,079
p (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	$p_{1-3} = 0,043$	$p_{1-3} = 0,009$	
		$p_{1-4} < 0,0001$	
		$p_{2-4} = 0,004$	
Температура тела, °C (Me (IQR)):			
• скрининг	38 (37,5–38)	37,7 (37,2–38)	0,240
• 3-и сутки	36,9 (36,5–37,7)	36,6 (36,6–36,6)	0,229
• 5-е сутки	36,6 (36,5–37,0)	36,9 (36,5–36,6)	0,132
• отмена АБТ	36,6 (36,5–36,6)	36,6 (36,5–36,6)	0,476
p (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	$p_{1-2} = 0,003$	$p_{1-2} = 0,012$	
	$p_{1-3} < 0,0001$	$p_{1-3} < 0,0001$	
	$p_{1-4} < 0,0001$	$p_{1-4} < 0,0001$	
SpO ₂ , % (Me (IQR)):			
• скрининг	94,5 (93–96)	94 (93–96)	0,861
• 3-и сутки	95 (94–96)	96 (95–98)	0,072
• 5-е сутки	96 (94–98)	95,5 (95–98)	0,717
• отмена АБТ	96 (95–96)	97 (96–98)	0,006
p (анализ «до-после»)	0,003	< 0,001	
	$p_{1-3} = 0,036$	$p_{1-2} = 0,009$	
	$p_{1-4} = 0,021$	$p_{1-3} = 0,009$	
		$p_{1-4} < 0,0001$	

Начало. Окончание табл. 4 см. на стр. 68

Окончание табл. 4. Начало см. на стр. 67

SpO₂ / FiO₂ (Me (IQR)):			
• скрининг	448 (429–452)	448 (438–457)	0,381
• 3-и сутки	452 (443–457)	457 (448–467)	0,034
• 5-е сутки	452 (443–467)	459,5 (452–467)	0,155
• отмена АБТ	457 (452–462)	462 (457–467)	0,009
<i>p</i> (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	<i>p</i> ₁₋₃ = 0,01	<i>p</i> ₁₋₂ = 0,007	
	<i>p</i> ₁₋₄ = 0,000157	<i>p</i> ₁₋₃ < 0,0001	
	<i>p</i> ₂₋₄ = 0,043	<i>p</i> ₁₋₄ < 0,0001	
PO₂ / FiO₂ (Me (IQR)):			
• скрининг	365,9 (280,2–344,4)	373,6 (307,3–414)	0,155
• 3-и сутки	337,2 (285,4–373,2)	399,7 (340,6–432,5)	0,002
• 5-е сутки	345,7 (316–384,7)	413,4 (391–432,5)	< 0,001
• отмена АБТ	371,8 (354,6–408)	416,4 (390,2–433,1)	0,004
<i>p</i> (анализ «до-после»)	0,002	0,031	
	<i>p</i> ₁₋₄ = 0,002	<i>p</i> ₁₋₄ = 0,059	
EQ-5D-5L, баллы			
• скрининг (Me (IQR))	62,5 (50–65)	60 (50–70)	0,946
• 3-и сутки (Me (IQR))	67,5 (60–80)	70 (60–75)	1,0
• 5-е сутки (M ± SD)	72,7 ± 11,6	72,8 ± 12,4	0,989
• отмена АБТ (Me (IQR))	80 (75–85)	82,5 (75–90)	0,563
<i>p</i> (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	<i>p</i> ₁₋₃ < 0,0001	<i>p</i> ₁₋₃ < 0,0001	
	<i>p</i> ₁₋₄ < 0,0001	<i>p</i> ₁₋₄ < 0,0001	
	<i>p</i> ₂₋₄ = 0,008	<i>p</i> ₂₋₄ < 0,0001	

Примечание: Me – медиана; IQR (InterQuartile Range) – межквартильный интервал; САД – систолическое артериальное давление; АБТ – антибактериальная терапия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – насыщение кислородом периферических капилляров; FiO₂ – инспираторная фракция кислорода; PO₂ – парциальное давление кислорода в крови; EQ-5D-5L – опросник качества жизни.

Таблица 5
Динамика показателей общего анализа крови
Table 5
Complete blood count parameters over time

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 20)	<i>p</i>
Нб, г / л (M ± SD):			
• скрининг	99,1 ± 13,1	100,4 ± 15,3	0,757
• 3-и сутки	101,0 ± 11,5	102,5 ± 13,8	0,717
• 5-е сутки	101,2 ± 10,5	105,5 ± 15,9	0,363
• отмена АБТ	106,7 ± 10,0	107,2 ± 15,2	0,893
<i>p</i> (анализ «до-после»)	0,109	0,095	
Ht, % (M ± SD):			
• скрининг	29,5 ± 4,68	29,9 ± 3,25	0,757
• 3-и сутки	30,8 ± 4,04	31,1 ± 4,37	0,946
• 5-е сутки	31,1 ± 3,4	31,7 ± 4,8	0,632
• отмена АБТ	32,9 ± 3,3	32,4 ± 4,7	0,717
<i>p</i> (анализ «до-после»)	0,063	0,078	
Эритроциты, 10¹² / л:			
• скрининг (Me (IQR))	3,37 (3,09–3,89)	3,61 (3,07–3,73)	0,798
• 3-и сутки (Me (IQR))	3,41 (3,22–3,72)	3,41 (3,32–3,76)	0,657
• 5-е сутки (M ± SD)	3,54 ± 0,40	3,65 ± 0,46	0,467
• отмена АБТ (M ± SD)	3,74 ± 0,44	3,75 ± 0,43	0,944
<i>p</i> (анализ «до-после»)	0,004	0,041	
	<i>p</i> ₂₋₄ = 0,005	<i>p</i> ₂₋₄ = 0,005	

Начало. Окончание табл. 5 см. на стр. 69

Окончание табл. 5. Начало см. на стр. 68

Лейкоциты, 10^9 / л:			
• скрининг ($M \pm SD$)	10,8 $\pm$ 5,0	9,58 $\pm$ 2,85	0,281
• 3-и сутки (Me (IQR))	9,24 (6,40–11,1)	8,07 (6,39–9,48)	0,199
• 5-е сутки, ($M \pm SD$)	10,1 $\pm$ 4,85	8,85 $\pm$ 1,83	0,335
• отмена АБТ (Me (IQR))	8,55 (6,99–11,3)	8,59 (6,64–10,1)	0,600
p (анализ «до-после»)	0,439	0,004	
		$p_{1-2} = 0,003$	
Нейтрофилы, 10^9 / л (Me (IQR)):			
• скрининг	7,74 (4,29–8,22)	6,04 (4,85–9,64)	0,799
• 3-и сутки	5,55 (3,58–7,35)	4,89 (3,35–6,34)	0,381
• 5-е сутки	4,77 (3,80–5,54)	4,02 (3,46–4,89)	0,443
• отмена АБТ	5,49 (4,58–8,12)	4,08 (3,70–5,13)	0,019
p (анализ «до-после»)	0,698	0,051	
Лимфоциты, 10^9 / л:			
• скрининг ($M \pm SD$)	1,71 $\pm$ 0,70	1,72 $\pm$ 0,51	0,648
• 3-и сутки (Me (IQR))	1,88 (1,42–2,24)	1,58 (1,25–1,99)	0,343
• 5-е сутки ($M \pm SD$)	1,72 $\pm$ 0,64	2,05 $\pm$ 0,69	0,292
• отмена АБТ (Me (IQR))	2,08 (1,51–2,51)	1,75 (1,57–2,14)	0,517
p (анализ «до-после»)	0,274	0,170	
Тромбоциты, 10^9 / л:			
• скрининг (Me (IQR))	199,5 (129–345)	157,5 (121–243)	0,251
• 3-и сутки (Me (IQR))	301 (211–419)	295,5 (197–349)	0,459
• 5-е сутки, 10^9 / л ($M \pm SD$)	359,7 $\pm$ 127,1	368,0 $\pm$ 80,6	0,824
• отмена АБТ ($M \pm SD$)	375,1 $\pm$ 154,5	381,6 $\pm$ 116,0	0,883
p (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	$p_{1-3} < 0,0001$	$p_{1-3} < 0,0001$	
	$p_{1-4} < 0,0001$	$p_{1-4} < 0,0001$	
	$p_{2-3} = 0,023$	$p_{2-4} = 0,011$	
		$p_{2-3} = 0,047$	
Тромбоцитрит, %:			
• скрининг (Me (IQR))	0,22 (0,16–0,39)	0,18 (0,15–0,26)	0,199
• 3-и сутки (Me (IQR))	0,28 (0,22–0,39)	0,28 (0,22–0,34)	0,492
• 5-е сутки ($M \pm SD$)	0,35 $\pm$ 0,12	0,36 $\pm$ 0,07	0,722
• отмена АБТ ($M \pm SD$)	0,37 $\pm$ 0,14	0,38 $\pm$ 0,10	0,742
p (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	$p_{1-4} = 0,001$	$p_{1-4} < 0,0001$	
	$p_{1-3} < 0,0001$	$p_{1-3} < 0,0001$	
	$p_{2-3} = 0,023$	$p_{2-3} = 0,047$	
		$p_{2-4} = 0,011$	
СОЭ, мм / ч:			
• скрининг (Me (IQR))	36,5 (25–45)	26 (18–35)	0,302
• 3-и сутки ($M \pm SD$)	44,9 $\pm$ 19,2	33,6 $\pm$ 13,8	0,121
• 5-е сутки ($M \pm SD$)	46,6 $\pm$ 21,7	34,9 $\pm$ 16,8	0,167
• отмена АБТ (Me (IQR))	28 (22–39)	34,5 (29–50)	0,173
p (анализ «до-после»)	0,053	0,828	
Нейтрофилы / лимфоциты (Me (IQR)):			
• скрининг	4,8 (3,3–6,3)	3,5 (3,0–6,1)	0,653
• 3-и сутки	2,8 (2,1–3,6)	2,9 (1,8–4,2)	1,0
• 5-е сутки	2,5 (2,2–4,3)	2,3 (1,7–2,9)	0,267
• отмена АБТ	3,2 (2,5–4,1)	2,7 (2,0–3,2)	0,302
p (анализ «до-после»)	0,392	0,01	
		$p_{1-2} = 0,043$	
		$p_{1-3} = 0,043$	

Примечание: Me – медиана; IQR (*InterQuartile Range*) – межквартильный интервал; АБТ – антибактериальная терапия; Hb – гемоглобин крови; Ht – гематокрит крови; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 6
Динамика биохимических параметров крови
Table 6
Blood chemistry parameters over time

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Основная группа (n = 20)	p
СРБ, мг / л (Me (IQR)):			
• скрининг	96,4 (56,5–179,1)	111,3 (73–165)	0,861
• 3-и сутки	47,5 (33,7–64,6)	45 (24,8–27,8)	0,904
• 5-е сутки	27,6 (15,7–39)	33,5 (20–49,4)	0,461
• отмена АБТ	15,5 (4–26,2)	27,4 (17,3–49,6)	0,019
p (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	$p_{1-4} < 0,0001$	$p_{1-4} < 0,0001$	
	$p_{2-4} < 0,0001$	$p_{2-4} = 0,016$	
	$p_{1-3} < 0,0001$	$p_{1-3} < 0,0001$	
	$p_{2-3} = 0,034$		
Прокальцитонин, нг / мл (Me (IQR)):			
• скрининг	0,142 (0,064–0,594)	0,307 (0,103–0,624)	0,373
• 3-и сутки	0,113 (0,04–0,405)	0,079 (0,037–0,209)	0,373
• отмена АБТ	0,035 (0,019–0,048)	0,045 (0,032–0,076)	0,242
p (анализ «до-после»)	< 0,001	< 0,001	
	$p_{1-3} < 0,0001$	$p_{1-2} = 0,007$	
	$p_{2-3} = 0,029$	$p_{1-3} = 0,001$	
Пресепсин, пг / мл (Me (IQR)):			
• скрининг	302,5 (145–634)	337 (209–556)	0,755
• 3-и сутки	202,5 (127–534)	216 (150–316)	0,828
• отмена АБТ	174 (123–271)	262 (131–346)	0,679
p (анализ «до-после»)	0,017	0,24	
	$p_{1-3} = 0,014$		
Ферритин, мкг / л (Me (IQR)):			
• скрининг	312,1 (187,94–654,3)	192,49 (116,165–442,98)	0,113
• 3-и сутки	294,02 (249,52–552,01)	222,01 (134,44–476,52)	0,170
• отмена АБТ	238,15 (144,1–489,3)	155,3 (116,7–465,9)	0,395
p (анализ «до-после»)	0,128	0,049	
		$p_{2-3} = 0,043$	
Креатинин, мкмоль / л (Me (IQR)):			
• скрининг	77 (64–98)	81,5 (76–109)	0,338
• 3-и сутки	84 (66–94)	78 (71–94)	0,749
• 5-е сутки	81 (68,5–92)	85 (78–95)	0,850
• отмена АБТ	86,5 (74–100)	86,5 (74–101)	1,0
p (анализ «до-после»)	0,143	0,158	

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; АБТ – антибактериальная терапия; Me – медиана; IQR (InterQuartile Range) – межквартильный интервал.

отмечен более низкий уровень нейтрофилов. СРБ значительно снижался на 3-и и 5-е сутки лечения у пациентов обеих групп, а в день отмены АБП у пациентов контрольной группы зафиксирован более низкий его уровень. Вероятно, это обусловлено более поздними сроками отмены АБП в контрольной группе. Уровень прокальцитонина снижался в контрольной группе только к моменту окончания АБТ, в NO-группе уже на 3-и сутки (табл. 6). К моменту отмены АБП в контрольной группе отмечено значимое снижение

уровня пресепсина, а в основной – ферритина; значимых межгрупповых различий по данным показателям не выявлено (табл. 6).

Обсуждение

Применение iNO-терапии не сопряжено с риском побочных лекарственных реакций, присущих АБП, безопасно у пациентов с поливалентной аллергией. По результатам исследования данная лечебная стра-

тегия хорошо переносится кардиохирургическими пациентами в раннем послеоперационном периоде и не влияет на системную гемодинамику. iNO в концентрации 200 ppm не сопровождается повышением уровня метгемоглобина $> 2\%$ и не приводит к повышению NO_2 выше токсичного порога 3 ppm [38].

Согласно результатам исследования, применение iNO дополнительно к стандартной АБТ позволяет сократить сроки лечения пневмонии. Это ассоциировано со снижением частоты смены схем АБТ из-за неэффективности. Вероятно, данный факт обусловлен наличием у NO собственной антибактериальной активности [25–27, 29–32], его способности разрушать биопленки [39, 40], преодолевать механизмы резистентности бактерий [28]. Это особенно актуально при лечении госпитальных пневмоний, у пациентов с факторами риска резистентности к АБП, поскольку механизмы действия NO отличаются от таковых у современных АБП. Применение iNO целесообразно при пневмониях, вызванных микробными ассоциациями, а также на старте терапии до выделения этиологического агента, т. к. антибактериальный эффект NO доказан для целого ряда микроорганизмов. Таким образом, iNO можно рассматривать как этиологическое лечение пневмоний. Косвенно подтвердилась антимикробная активность NO: на 3-и сутки лечения снизились длительность лихорадки, уровни лейкоцитов и прокальцитонина; у пациентов, получавших iNO, к моменту окончания АБТ снизился уровень нейтрофилов в крови.

iNO-терапия является патогенетически обоснованным адъювантным способом лечения пневмоний, поскольку оксид азота обладает селективным вазодилатирующим действием в отношении легочных сосудов, при этом отмечено снижение сосудистого сопротивления в вентилируемых участках легких. По результатам исследования также подтверждено улучшение вентиляционно-перфузионного отношения [33] и увеличение оксигенации.

Заключение

По данным исследования установлена безопасность iNO-терапии 200 ppm 3 раза в сутки у пациентов с НП, развившимися после кардиохирургических операций в условиях ИК. Продемонстрированы сокращение продолжительности лечения АБП и частоты смены схем АБТ, улучшение системной оксигенации, более быстрая реверсия лабораторных маркеров воспаления. Полученные данные могут служить предпосылкой применения iNO для лечения НП у кардиохирургических больных.

Литература

1. Strobel R.J., Harrington S.D., Hill C. et al. Evaluating the Impact of pneumonia prevention recommendations after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 110 (3): 903–910. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.053.
2. Ailawadi G., Chang H.L., O’Gara P.T. et al. Pneumonia after cardiac surgery: Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017; 153 (6): 1384–1391.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.055.
3. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Лазарьков П.В. Искусственная вентиляция легких как фактор риска развития внутрибольничной пневмонии у пациентов отделения анестезиологии и реанимации кардиохирургического стационара. *Анализ риска здоровью.* 2022; (1): 106–113. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.11.
4. Wang D., Lu Y., Sun M. et al. Pneumonia after cardiovascular surgery: incidence, risk factors and interventions. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 911878. DOI: 10.3389/fcvm.2022.911878.
5. Wang D.S., Huang X.F., Wang H.F. et al. Clinical risk score for postoperative pneumonia following heart valve surgery. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2021; 134 (20): 2447–2456. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001715.
6. Wang D., Huang X., Wang H. et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery: a prediction model. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13 (4): 2351–2362. DOI: 10.21037/jtd-20-3586.
7. Wang D., Chen X., Wu J. et al. Development and validation of nomogram models for postoperative pneumonia in adult patients undergoing elective cardiac surgery. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 750828. DOI: 10.3389/fcvm.2021.750828.
8. Yao R., Liu X., He Y. et al. Low platelet count is a risk factor of postoperative pneumonia in patients with type A acute aortic dissection. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12 (5): 2333–2342. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.84.
9. Wang D., Abuduaini X., Huang X. et al. Development and validation of a risk prediction model for postoperative pneumonia in adult patients undergoing Stanford type A acute aortic dissection surgery: a case control study. *J. Cardiothorac. Surg.* 2022; 17 (1): 22. DOI: 10.1186/s13019-022-01769-y.
10. Гельфанд Б.Р., ред. Нозокомиальные пневмонии у взрослых: Российские национальные рекомендации. М.: Медицинское информационное агентство; 2016. Доступно на: https://library.mededtech.ru/rest/documents/nozopneumonia/?anchor=list_item_fpu-j5r&ysclid=m53no6jtr8734196665
11. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. и др. Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим / сульбактам (Максиктам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019). *Антибиотики и химиотерапия.* 2020; 65 (11–12): 49–58. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58.
12. Первухин С.А., Стаценко И.А., Иванова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; (1): 62–68. DOI: 10.36488/смас.2019.1.62-68.
13. Антонович Ж.В. Нозокомиальная пневмония: современные подходы к диагностике и лечению. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2019; 3 (2): 626–635. Доступно на: <https://emcardio.bsmu.by/category7/article105/>
14. Белобородов Б.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020; 17 (1): 52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83.
15. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019; (2): 147–159. DOI: DOI: 10.36488/смас.2019.2.147-159.
16. Kamenshchikov N.O., Safaee Fakhr B., Kravchenko I.V. et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Nitric Oxide.* 2024; 149: 41–48. DOI: 10.1016/j.niox.2024.06.003.

17. Wiegand S.B., Safaee Fakhr B., Carroll R.W. et al. Rescue treatment with high-dose gaseous nitric oxide in spontaneously breathing patients with severe coronavirus disease. 2019. *Crit. Care Explor.* 2020; 2 (11): e0277. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000277.
18. Каменщиков Н.О., Кузнецов М.С., Дьякова М.Л. и др. Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022; 37 (4): 180–187. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187.
19. Нгуен Х.К., Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Применение ингаляций оксида азота при COVID-19. *Пульмонология.* 2024; 34 (3): 454–463. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4305.
20. Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicine.* 2022; 10 (2): 369. DOI: 10.3390/biomedicine10020369.
21. Kamenshchikov N.O., Kozlov B.N., Dish A.Y. et al. A safety study of intermittent versus continuous inhaled NO therapy in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2021; 144 (1): A11986. DOI: 10.1161/circ.144.suppl_1.11986.
22. Safaee Fakhr B., Di Fenza R., Gianni S. et al. Inhaled high dose nitric oxide is a safe and effective respiratory treatment in spontaneous breathing hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Nitric Oxide.* 2021; 116: 7–13. DOI: 10.1016/j.niox.2021.08.003.
23. Safaee Fakhr B., Wiegand S.B., Pincioli R. et al. High concentrations of nitric oxide inhalation therapy in pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet. Gynecol.* 2020; 136 (6): 1109–1113. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004128.
24. Goldbart A., Lavie M., Lubetzky R. et al. Inhaled nitric oxide for the treatment of acute bronchiolitis: a multicenter randomized controlled trial to evaluate dose response. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (2): 236–244. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-348OC.
25. Miller C.C., Hergott C.A., Rohan M. et al. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 817–820. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.008.
26. Калашникова Т.П., Арсеньева Ю.А., Каменщиков Н.О. и др. Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2024; 20 (3): 32–41. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-3-2424.
27. Sorbo L.D., Michaelsen V.S., Ali A. et al. High doses of inhaled nitric oxide as an innovative antimicrobial strategy for lung infections. *Biomedicine.* 2022; 10 (7): 1525. DOI: 10.3390/biomedicine10071525.
28. Bartley B.L., Gardner K.J., Spina S. et al. High-dose inhaled nitric oxide as adjunct therapy in cystic fibrosis targeting *Burkholderia multivorans*. *Case Rep. Pediatr.* 2020; 2020:1536714. DOI: 10.1155/2020/1536714.
29. Bogdanovski K., Chau T., Robinson C.J. et al. Antibacterial activity of high-dose nitric oxide against pulmonary *Mycobacterium abscessus* disease. *Access Microbiol.* 2020; 2 (9): acmi000154. DOI: 10.1099/acmi.0.000154.
30. Yaacoby-Bianu K., Gur M., Toukan Y. et al. Compassionate nitric oxide adjuvant treatment of persistent mycobacterium infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018; 37 (4): 336–338. DOI: 10.1097/INF.0000000000001780.
31. Goldbart A., Gatt D., Golan Tripto I. Non-tuberculous mycobacteria infection treated with intermittently inhaled high-dose nitric oxide. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (10): e243979. DOI: 10.1136/bcr-2021-243979.
32. Bentur L., Gur M., Ashkenazi M. et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory *Mycobacterium abscessus* lung infection. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (2): 225–231. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.002.
33. Пичугин В.В., Домнин С.Е., Баутин А.Е. и др. 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.
34. Ghaffari A., Neil D.H., Ardakani A. et al. A direct nitric oxide gas delivery system for bacterial and mammalian cell cultures. *Nitric Oxide.* 2005; 12 (3): 129–140. DOI: 10.1016/j.niox.2005.01.006.
35. Moeen Rezakhanlou A., Miller C., McMullin B. et al. Gaseous nitric oxide exhibits minimal effect on skin fibroblast extracellular matrix gene expression and immune cell viability. *Cell Biol. Int.* 2011; 35 (4): 407–415. DOI: 10.1042/CBI20100420.
36. Ghaffari A., Jalili R., Ghaffari M. et al. Efficacy of gaseous nitric oxide in the treatment of skin and soft tissue infections. *Wound Repair Regen.* 2007; 15 (3): 368–377. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00239.x.
37. Яковлева С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н., ред. Российские клинические рекомендации: Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. М.: Издательство «Перо»; 2018. Доступно на: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/Skat2018/?ysclid=m53vvgwmp327960818>
38. Petit P.C., Fine D.H., Vásquez G.B. et al. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy. *ASAIO J.* 2017; 63 (1): 7–13. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000425.
39. Cutruzzola F., Frankenberg-Dinkel N. Origin and Impact of nitric oxide in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J. Bacteriol.* 2016; 198 (1): 55–65. DOI: 10.1128/JB.00371-15.
40. Barraud N., Kelso M.J., Rice S.A., Kjelleberg S. Nitric oxide: a key mediator of biofilm dispersal with applications in infectious diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21 (1): 31–42. DOI: 10.2174/138161282066614090511282.

Поступила: 04.07.24
Принята к печати: 28.11.24

References

1. Strobel R.J., Harrington S.D., Hill C. et al. Evaluating the Impact of pneumonia prevention recommendations after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 110 (3): 903–910. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2019.12.053.
2. Ailawadi G., Chang H.L., O'Gara P.T. et al. Pneumonia after cardiac surgery: Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017; 153 (6): 1384–1391.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.055.
3. Sergevin V.I., Kudryavtseva L.G., Lazarkov P.V. [Artificial ventilation as a risk factor causing hospital-acquired pneumonia in patients treated in the intensive care unit of a cardiac surgery hospital]. *Analiz riska zdorov'yu.* 2022; (1): 97–103. DOI: 10.21668/health.risk/2022.1.11.eng (in Russian).
4. Wang D., Lu Y., Sun M. et al. Pneumonia after cardiovascular surgery: incidence, risk factors and interventions. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 911878. DOI: 10.3389/fcvm.2022.911878.
5. Wang D.S., Huang X.F., Wang H.F. et al. Clinical risk score for postoperative pneumonia following heart valve surgery. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2021; 134 (20): 2447–2456. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001715.
6. Wang D., Huang X., Wang H. et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery: a prediction model. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13 (4): 2351–2362. DOI: 10.21037/jtd-20-3586.
7. Wang D., Chen X., Wu J. et al. Development and validation of nomogram models for postoperative pneumonia in adult patients undergoing elective cardiac surgery. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 750828. DOI: 10.3389/fcvm.2021.750828.
8. Yao R., Liu X., He Y. et al. Low platelet count is a risk factor of postoperative pneumonia in patients with type A acute aortic dissection. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12 (5): 2333–2342. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.84.
9. Wang D., Abuduaini X., Huang X. et al. Development and validation of a risk prediction model for postoperative pneumonia in adult patients undergoing Stanford type A acute aortic dissection surgery: a case control study. *J. Cardiothorac. Surg.* 2022; 17 (1): 22. DOI: 10.1186/s13019-022-01769-y.
10. Gel'fand B.R. [Nosocomial pneumonia in adults: Russian clinical guidelines]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/nosopneumonia/?anchor=list_item_fpuj5r&ysclid=m53no6jtr8734196665 (in Russian).
11. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. et al. [An open-label, multicenter, observational study of the effectiveness of the Cefepime/Sulbactam antibiotic (Maxictam®-AF) in patients with intra-ab-

- dominal infection, nosocomial pneumonia or ventilator-associated pneumonia (Study MAXI-2019)]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2020; 65 (11–12): 49–58. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58 (in Russian).
12. Pervukhin S.A., Statsenko I.A., Ivanova E.Yu. et al. [Antibiotic resistance of gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia in patients of the intensive care unit]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; (1): 62–68. DOI: 10.36488/cmacc.2019.1.62-68 (in Russian).
 13. Antonovich Zh.V. [Nosocomial pneumonia: current approaches to diagnosis and treatment]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiologiya yamyne riski*. 2019; 3 (2): 626–635. Available at: <https://emccardio.bsmu.by/category7/article105/> (in Russian).
 14. Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnichev A.V. et al. [Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17 (1): 52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83 (in Russian).
 15. Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Ivanchik N.V. et al. [Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016"]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; (2): 147–159. DOI: 10.36488/cmacc.2019.2.147-159 (in Russian).
 16. Kamenshchikov N.O., Safaee Fakhr B., Kravchenko I.V. et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Nitric Oxide*. 2024; 149: 41–48. DOI: 10.1016/j.niox.2024.06.003.
 17. Wiegand S.B., Safaee Fakhr B., Carroll R.W. et al. Rescue treatment with high-dose gaseous nitric oxide in spontaneously breathing patients with severe coronavirus disease. 2019. *Crit. Care Explor*. 2020; 2 (11): e0277. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000277.
 18. Kamenshchikov N.O., Kuznetsov M.S., Diakova M.L. et al. [Inhalation therapy with high doses of nitric oxide in a comorbid patient with COVID-19: a clinical case]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2022; 37 (4): 180–187. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187 (in Russian).
 19. Nguyen H.C., Pozdnyakova D.D., Baranova I.A., Chuchalin A.G. [Use of inhaled nitric oxide in COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 454–463. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4305 (in Russian).
 20. Kamenshchikov N.O., Berra L., Carroll R.W. Therapeutic effects of inhaled nitric oxide therapy in COVID-19 patients. *Biomedicine*. 2022; 10 (2): 369. DOI: 10.3390/biomedicine10020369.
 21. Kamenshchikov N.O., Kozlov B.N., Dish A.Y. et al. A safety study of intermittent versus continuous inhaled NO therapy in spontaneously breathing COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2021; 144 (1): A11986. DOI: 10.1161/circ.144.suppl_1.11986.
 22. Safaee Fakhr B., Di Fenza R., Gianni S. et al. Inhaled high dose nitric oxide is a safe and effective respiratory treatment in spontaneous breathing hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Nitric Oxide*. 2021; 116: 7–13. DOI: 10.1016/j.niox.2021.08.003.
 23. Safaee Fakhr B., Wiegand S.B., Pinciroli R. et al. High concentrations of nitric oxide inhalation therapy in pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet. Gynecol.* 2020; 136 (6): 1109–1113. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004128.
 24. Goldbart A., Lavie M., Lubetzky R. et al. Inhaled nitric oxide for the treatment of acute bronchiolitis: a multicenter randomized controlled trial to evaluate dose response. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20 (2): 236–244. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-348OC.
 25. Miller C.C., Hergott C.A., Rohan M. et al. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (6): 817–820. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.008.
 26. Kalashnikova T.P., Arsenyeva I.A., Kamenshchikov N.O. et al. [Antibacterial effect of nitric oxide on the causative agents of hospital-acquired pneumonia (experimental study)]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2024; 20 (3): 32–41. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-3-2424 (in Russian).
 27. Sorbo L.D., Michaelsen V.S., Ali A. et al. High doses of inhaled nitric oxide as an innovative antimicrobial strategy for lung infections. *Biomedicine*. 2022; 10 (7): 1525. DOI: 10.3390/biomedicine10071525.
 28. Bartley B.L., Gardner K.J., Spina S. et al. High-dose inhaled nitric oxide as adjunct therapy in cystic fibrosis targeting *Burkholderia multivorans*. *Case Rep. Pediatr.* 2020; 2020:1536714. DOI: 10.1155/2020/1536714.
 29. Bogdanovski K., Chau T., Robinson C.J. et al. Antibacterial activity of high-dose nitric oxide against pulmonary Mycobacterium abscessus disease. *Access Microbiol.* 2020; 2 (9): acmi000154. DOI: 10.1099/acmi.0.000154.
 30. Yaacoby-Bianu K., Gur M., Toukan Y. et al. Compassionate nitric oxide adjuvant treatment of persistent mycobacterium infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018; 37 (4): 336–338. DOI: 10.1097/INF.0000000000001780.
 31. Goldbart A., Gatt D., Golan Tripto I. Non-tuberculous mycobacteria infection treated with intermittently inhaled high-dose nitric oxide. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (10): e243979. DOI: 10.1136/bcr-2021-243979.
 32. Bentur L., Gur M., Ashkenazi M. et al. Pilot study to test inhaled nitric oxide in cystic fibrosis patients with refractory Mycobacterium abscessus lung infection. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (2): 225–231. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.05.002.
 33. Pichugin V.V., Domnin S.E., Bautin A.E. et al. [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. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-364-374 (in Russian).
 34. Ghaffari A., Neil D.H., Ardakani A. et al. A direct nitric oxide gas delivery system for bacterial and mammalian cell cultures. *Nitric Oxide*. 2005; 12 (3): 129–140. DOI: 10.1016/j.niox.2005.01.006.
 35. Moeen Rezakhanlou A., Miller C., McMullin B. et al. Gaseous nitric oxide exhibits minimal effect on skin fibroblast extracellular matrix gene expression and immune cell viability. *Cell Biol. Int.* 2011; 35 (4): 407–415. DOI: 10.1042/CBI20100420.
 36. Ghaffari A., Jalili R., Ghaffari M. et al. Efficacy of gaseous nitric oxide in the treatment of skin and soft tissue infections. *Wound Repair Regen.* 2007; 15 (3): 368–377. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00239.x.
 37. Yakovleva S.V., Briko N.I., Sidorenko S.V., Protsenko D.N., eds. [Russian guidelines: SKAT (Antimicrobial Therapy Control Strategy) program for inpatient medical care]. Moscow: Izdatel'stvo "Pero"; 2018. Available at: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/Skat2018/?ysclid=m53vvgwmp327960818> (in Russian).
 38. Petit P.C., Fine D.H., Vásquez G.B. et al. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy. *ASAIO J.* 2017; 63 (1): 7–13. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000425.
 39. Cutruzzola F., Frankenberg-Dinkel N. Origin and Impact of nitric oxide in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J. Bacteriol.* 2016; 198 (1): 55–65. DOI: 10.1128/JB.00371-15.
 40. Barraud N., Kelso M.J., Rice S.A., Kjelleberg S. Nitric oxide: a key mediator of biofilm dispersal with applications in infectious diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21 (1): 31–42. DOI: 10.2174/138161282066614090511282.

Received: July 04, 2024

Accepted for publication: November 28, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Калашникова Татьяна Петровна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний, врач-клинический фармаколог Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Рос-

сийской академии наук»; тел.: (913) 814-16-64; e-mail: Kalashnikova-t@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-4490>)

Tatiana P. Kalashnikova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Critical Care Medicine, Clinical Pharmacologist, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian

Academy of Sciences"; tel.: (913) 814-16-64; e-mail: Kalashnikova-t@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-4490>)

Каменщиков Николай Олегович — к. м. н., заведующий лабораторией медицины критических состояний, врач анестезиолог-реаниматолог Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 818-36-57; e-mail: nikolajkamenov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>)

Nikolay O. Kamenshchikov, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Critical Care Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (913) 818-36-57; e-mail: nikolajkamenov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>)

Подоксенев Юрий Кириллович — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (905) 990-46-34; e-mail: uk@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>)

Yuri K. Podoksenov, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Leading Researcher, Laboratory of Critical Care Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (905) 990-46-34; e-mail: uk@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>)

Арсеньева Юлия Анатольевна — младший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 1 Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 871-67-48; e-mail: arsenyeva@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5143-4296>)

Yulia A. Arsenyeva, Junior Researcher, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiologist, Cardiac Surgery Department No.1, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (913) 871-67-48; e-mail: arsenyeva@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5143-4296>)

Тё Марк Артурович — младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний, врач-анестезиолог-реаниматолог Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (996) 937-66-90; e-mail: tma@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2672-6136>)

Mark A. Tyo, Junior Researcher, Laboratory of Critical Care Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (996) 937-66-90; e-mail: tma@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2672-6136>)

Чурилина Елена Александровна — младший научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний, врач-анестезиолог-реаниматолог Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (953) 919-97-90; e-mail: lena.semenova.96@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-9979>)

Elena A. Churilina, Junior Researcher, Laboratory of Critical Care Medicine, Anesthesiologist-Resuscitator, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (953) 919-97-90; e-mail: lena.semenova.96@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3562-9979>)

Свирко Юлия Станиславовна — д. м. н., врач клинической лабораторной диагностики отделения анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (913) 824-63-67; e-mail: julia@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2258-3564>)

Yulia S. Svirko, Doctor of Medicine, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Anesthesiology And Resuscitation Department, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (913) 824-63-67; e-mail: julia@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2258-3564>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Козлов Борис Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, ведущий научный сотрудник лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (3822) 55-54-20; e-mail: bnkozlov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>)

Boris N. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Leading Researcher, Laboratory of Critical Care Medicine, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (3822) 55-54-20; e-mail: bnkozlov@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>)

Бощенко Алла Александровна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (3822) 55-34-45; e-mail: bosh@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-0253>)

Alla A. Boshchenko, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (3822) 55-34-45; e-mail: bosh@cardio-tomsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-0253>)

Участие авторов

Калашникова Т.П. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста
Каменщиков Н.О. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста
Подоксенев Ю.К. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста
Арсеньева Ю.А. — сбор и обработка материала
Тё М.А. — сбор и обработка материала
Чурилина Е.А. — сбор и обработка материала
Свирко Ю.С. — сбор и обработка материала
Авдеев С.Н. — разработка концепции и дизайна исследования
Козлов Б.Н. — разработка концепции и дизайна исследования
Бощенко А.А. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kalashnikova T.P. — development of the concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical processing, writing the text
Kamenshchikov N.O. — development of the concept and design of the study, collection and processing of the material, text editing
Podoksenov Yu.K. — development of the concept and design of the study, text editing
Arsenyeva Yu.A. — collection and processing of the material
Tyo M.A. — collection and processing of the material
Churilina E.A. — collection and processing of the material
Svirko Yu.S. — collection and processing of the material
Avdeev S.N. — development of the concept and design of the study
Kozlov B.N. — development of the concept and design of the study
Boshchenko A.A. — development of the concept and design of the study, text editing
 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.