

Профилактика дыхательных осложнений у пациентов с риском неблагоприятных респираторных событий путем периоперационной доставки оксида азота при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование

Для корреспонденции: Игорь Валерьевич Кравченко, kravchenko27.10.94@gmail.com

Поступила в редакцию 23 сентября 2024 г.
Исправлена 2 октября 2024 г. Принята к печати 7 октября 2024 г.

Цитировать: Кравченко И.В., Подоксенов Ю.К., Тё М.А., Калашникова Т.П., Чурилина Е.А., Козулин М.С., Гусакова А.М., Козлов Б.Н., Каменщиков Н.О. Профилактика дыхательных осложнений у пациентов с риском неблагоприятных респираторных событий путем периоперационной доставки оксида азота при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2024;28(3):78-93. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-3-78-93>

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме фундаментальных научных исследований № 122123000017-3.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: Н.О. Каменщиков, И.В. Кравченко, Ю.К. Подоксенов, Б.Н. Козлов

Сбор и анализ данных: И.В. Кравченко, М.А. Тё, Е.А. Чурилина, М.С. Козулин, А.М. Гусакова, Т.П. Калашникова

Статистическая обработка данных: И.В. Кравченко, Ю.К. Подоксенов

Написание статьи: И.В. Кравченко, Ю.К. Подоксенов

Исправление статьи: Н.О. Каменщиков, Б.Н. Козлов
Утверждение окончательного варианта статьи: Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксенов, И.В. Кравченко, Б.Н. Козлов, М.А. Тё, Т.П. Калашникова, Е.А. Чурилина, М.С. Козулин, А.М. Гусакова

ORCID

И.В. Кравченко, <https://orcid.org/0000-0003-0841-4673>

Ю.К. Подоксенов, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>

М.А. Тё, <https://orcid.org/0000-0003-2672-6136>

Т.П. Калашникова, <https://orcid.org/0000-0003-2078-4490>

И.В. Кравченко, Ю.К. Подоксенов, М.А. Тё, Т.П. Калашникова, Е.А. Чурилина, М.С. Козулин, А.М. Гусакова, Б.Н. Козлов, Н.О. Каменщиков

Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В кардиохирургии многократно продемонстрирован органопротективный эффект периоперационной доставки оксида азота в отношении сердца и почек, однако знания о ее способности профилактировать респираторные осложнения крайне ограничены.

Цель. Изучить эффективность периоперационной доставки оксида азота в профилактике респираторных осложнений при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий, доказать ее безопасность и выявить факторы риска послеоперационной острой дыхательной недостаточности.

Методы. В проспективное рандомизированное контролируемое исследование включили 132 кардиохирургических пациента с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий и разделили на две группы. Субъектам основной группы доставляли оксид азота в концентрации 80 ppm в течение всей операции и первых 6 ч послеоперационного периода. Первичной конечной точкой была величина отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода через 24 ч после операции.

Результаты. Доставка оксида азота приводила к увеличению отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода ($p < 0,001$) через 24 ч после операции, была ассоциирована со снижением фракции легочного шунта ($p < 0,001$), частоты острой дыхательной недостаточности ($p = 0,042$) и послеоперационной пневмонии ($p = 0,013$). Доставка оксида азота не сопровождалась повышением уровня метгемоглобина $\geq 5\%$ и концентрации диоксида азота ≥ 3 ppm. Частота острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции была связана с гемотрансфузией ($p = 0,033$), продолжительностью искусственного кровообращения более 97 мин и продолжительностью искусственной вентиляции легких более 628 мин.

Заключение. Периоперационная доставка оксида азота 80 ppm при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения безопасна, улучшает оксигенирующую функцию легких и ассоциирована с уменьшением частоты легочных

Е.А. Чурилина, <https://orcid.org/0000-0003-3562-9979>
М.С. Козулин, <https://orcid.org/0009-0003-8322-0200>
А.М. Гусакова, <https://orcid.org/0000-0002-3147-3025>
Б.Н. Козлов, <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>
Н.О. Каменщиков, <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>

© Кравченко И.В., Подоксен Ю.К., Тё М.А.,
Калашникова Т.П., Чурилина Е.А., Козулин М.С.,
Гусакова А.М., Козлов Б.Н., Каменщиков Н.О., 2024



осложнений. Гемотранфузия, продолжительность искусственного кровообращения и продолжительность искусственной вентиляции легких являются факторами риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после кардиохирургических операций у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Ключевые слова: дыхательная недостаточность; искусственное кровообращение; кардиохирургия; оксид азота; пульмопротекция

Prevention of respiratory complications in patients at risk of adverse respiratory events by perioperative nitric oxide delivery during cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: a single-center prospective randomized study

Corresponding author: Igor V. Kravchenko,
kravchenko27.10.94@gmail.com

Received 23 September 2024. Revised
2 October 2024. Accepted 7 October 2024.

How to cite: Kravchenko I.V., Podoksenov Yu.K., Tyo M.A., Kalashnikova T.P., Churilina E.A., Kozulin M.S., Gusakova A.M., Kozlov B.N., Kamenshchikov N.O. Prevention of respiratory complications in patients at risk of adverse respiratory events by perioperative nitric oxide delivery during cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: a single-center prospective randomized study. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2024;28(3):78-93. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-3-78-93>

Funding

The study was carried out within the framework of the state assignment under the topic of basic scientific research No. 122123000017-3.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors

Conception and study design: N.O. Kamenshchikov, I.V. Kravchenko, Yu.K. Podoksenov, B.N. Kozlov
Data collection and analysis: I.V. Kravchenko, M.A. Tyo, E.A. Churilina, M.S. Kozulin, A.M. Gusakova, T.P. Kalashnikova
Statistical analysis: I.V. Kravchenko, Yu.K. Podoksenov
Drafting the article: I.V. Kravchenko, Yu.K. Podoksenov
Critical revision of the article: N.O. Kamenshchikov, B.N. Kozlov
Final approval of the version to be published: I.V. Kravchenko, Yu.K. Podoksenov, M.A. Tyo, T.P. Kalashnikova, E.A. Churilina, M.S. Kozulin, A.M. Gusakova, B.N. Kozlov, N.O. Kamenshchikov

Igor V. Kravchenko, Yuri K. Podoksenov, Mark A. Tyo, Tatiana P. Kalashnikova, Elena A. Churilina, Maxim S. Kozulin, Anna M. Gusakova, Boris N. Kozlov, Nikolay O. Kamenshchikov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Abstract

Introduction: Organoprotective effects of perioperative nitric oxide delivery towards the heart and kidneys have been demonstrated many times in cardiac surgery but information about its ability to prevent respiratory complications is extremely limited.

Objective: This study aimed at evaluation of the efficacy and the safety of perioperative nitric oxide delivery for preventing respiratory complications during cardiac surgeries involving cardiopulmonary bypass in patients with an increased risk of adverse respiratory events and the identification of the risk factors towards postoperative acute respiratory.

Methods: A prospective randomised controlled study included 132 cardiac surgical patients with increased risk of postoperative respiratory failure who were divided into two groups. The main group received nitric oxide at a concentration of 80 ppm throughout the operation and the first 6 hours at the postoperative period. The primary endpoint was the ratio of the partial pressure of oxygen in arterial blood to the fraction of inspired oxygen in 24 hours after the operation.

Results: Patients receiving perioperative nitric oxide demonstrated significant improvements in oxygenation (p_aO_2/FiO_2 ratio, $p < 0.001$) in 24 hour post-surgery period that was associated with a decrease in pulmonary shunt fraction ($p < 0.001$), a decline of acute respiratory failure incidence ($p = 0.042$), and postoperative pneumonia ($p = 0.013$). Delivery of nitric oxide did not entail an increase in methemoglobin concentration above 5% and nitrogen dioxide above 3 ppm. In 24 h after surgery, revealed cases of acute respiratory failure were associated with blood transfusion ($p = 0.033$), as well as an excess of cardiopulmonary bypass duration of more than 97 min and mechanical ventilator duration of more than 628 min.

ORCID

I.V. Kravchenko, <https://orcid.org/0000-0003-0841-4673>
Yu.K. Podoksenov, <https://orcid.org/0000-0002-8939-2340>
M.A. Tyo, <https://orcid.org/0000-0003-2672-6136>
T.P. Kalashnikova, <https://orcid.org/0000-0003-2078-4490>
E.A. Churilina, <https://orcid.org/0000-0003-3562-9979>
M.S. Kozulin, <https://orcid.org/0009-0003-8322-0200>
A.M. Gusakova, <https://orcid.org/0000-0002-3147-3025>
B.N. Kozlov, <https://orcid.org/0000-0002-0217-7737>
N.O. Kamenshchikov, <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>

© 2024 Kravchenko et al.



Conclusion: Perioperative delivery of 80 ppm nitric oxide in cardiac surgeries involving cardiopulmonary bypass is safe and effective since it results in improved pulmonary oxygenating function and decreased pulmonary complications. In patients with an increased risk of adverse respiratory events, identified risk factors of acute respiratory failure include blood transfusion, prolonged cardiopulmonary bypass, and extended mechanical ventilation.

Keywords: Cardiac Surgical Procedures; Cardiopulmonary Bypass; Complications; Nitric Oxide; Oxygen; Prospective Studies; Respiratory Failure

Введение

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) после кардиохирургических операций — серьезное осложнение, ассоциированное с увеличением стоимости медицинского обслуживания, продолжительности госпитализации и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), заболеваемости и смертности [1; 2]. Частота возникновения ОДН после кардиохирургических вмешательств варьирует от 3,5 до 69 % в зависимости от наличия факторов риска, типа кардиохирургического вмешательства и используемых для нее определений [3–5].

Выделяют большое количество факторов риска ОДН после кардиохирургических вмешательств, которые связаны как с исходным состоянием пациента (ожирение, сопутствующие заболевания, хроническая потребность в кислородотерапии, кардиохирургические вмешательства в анамнезе), так и с периоперационными интервенциями (искусственное кровообращение (ИК), гемотрансфузия, механическая поддержка кровообращения в послеоперационном периоде) [4].

Весомый вклад в развитие ОДН после кардиохирургических вмешательств вносит ИК, реализуя свое повреждающее действие через ишемически-реперфузионное повреждение. Ишемия ткани и контакт крови с экстракорпоральным контуром вызывают активацию эндотелиальных клеток путем высвобождения провоспалительных медиаторов и адгезию тромбоцитов к эндотелиальным клеткам легочных капилляров, что приводит к активации прикрепленных лейкоцитов, а также моноцитов и макрофагов [2]. Секвестрация нейтрофилов, активация каскадов коагуляции и фибринолиза вызывают синдром системного воспалительного ответа, который характеризуется повышением уров-

ня факторов воспаления в периферической крови, включая фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок и интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8) [2; 6]. Нейтрофилы, активированные при ИК, выделяют повреждающие медиаторы: эластазу и реактивные формы кислорода. Эти медиаторы могут вызывать инфильтрацию тканей и повреждение эндотелиальных клеток [7; 8]. Этиологическим фактором ОДН после кардиохирургических вмешательств, ассоциированной с гемотрансфузией, являются лейкоцитарные антитела, присутствующие в свежезамороженной плазме и тромбоцитарных концентратах, а также нейтрофильные праймеры, которые высвобождаются в хранящихся клеточных компонентах крови [9].

Данные патофизиологические механизмы вызывают повреждение эпителия, увеличение проницаемости эпителия, капилляров и эндотелия, интерстициальный и альвеолярный отек, усиление секреции и альвеолярный коллапс, что в конечном итоге приводит к острой дыхательной недостаточности [6; 10].

К настоящему моменту накоплен большой опыт применения оксида азота (NO) для терапии легочной гипертензии у кардиохирургических пациентов [11; 12], кроме того, многократно продемонстрировано его органопротективное действие в отношении почек и сердца у данной группы больных [13]. При этом, несмотря на патогенетическую обоснованность, знания о его способности профилактировать респираторные осложнения крайне ограничены. NO может влиять на субстрат периоперационного легочного повреждения за счет вазодилатирующего эффекта в отношении легочных капилляров, способности ингибировать активацию, агрегацию и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов на сосудистой стенке [14–16], снижать секвестрацию нейтрофилов [14], синтез провоспалительных

цитокинов и моноцитарных хемотаксических факторов [17]. Также NO сам является эндогенной противовоспалительной молекулой [18]. По данным Y. Yan, доставка NO в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств приводит к уменьшению продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [13]. Несмотря на потенциальную токсичность (свойство окислять гемоглобин до метгемоглобина, неспособного переносить кислород, а также самостоятельно окисляться до диоксида азота (NO₂), который может вызывать повреждение дыхательных путей и тканей легких), безопасность NO была продемонстрирована даже при его ингаляционном применении в высоких концентрациях (200 ppm) [19]. Представленные данные указывают на высокий потенциал NO в защите легких при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК [20], что в совокупности с наличием единичных публикаций клинических исследований по этой теме [21] послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель — изучить пульмонопротективную эффективность периоперационной доставки NO при кардиохирургических операциях в условиях ИК, доказать ее безопасность и выявить факторы риска ОДН через 24 ч после кардиохирургических вмешательств в условиях ИК у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Методы

Дизайн исследования, этика

Простое слепое (испытуемые не были осведомлены о своей принадлежности к группам лечения) одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией об этических принципах проведения исследований с участием человека и одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии (протокол № 257 от 19.12.2023 г.). От каждого участника было получено письменное информированное согласие.

Критерии соответствия

Критерии включения: оперативное вмешательство в условиях ИК в текущую госпитализацию, возраст > 18 лет, повышенный риск неблагоприятных респираторных событий по предоперационным данным согласно шкале оценки риска развития дыхательной недостаточности после кардиохирургических операций [4], подписанное информированное согласие.

В разработанной A. Zainab и соавт. (2022) шкале стратификация риска послеоперационной дыхательной недостаточности осуществляется на основании ряда факторов: индекс массы тела ≥ 30 кг/м², сахарный диабет, хроническое заболевание легких, хроническая потребность в кислородотерапии, недавно перенесенная пневмония, скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², кардиохирургическое вмешательство в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность ≥ 3 функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (англ. New York Heart Association, NYHA), применение ИК при текущем кардиохирургическом вмешательстве, кардиогенный шок, механическая поддержка кровообращения, периоперационное переливание препаратов крови [4]. Авторы разработали 2 модели шкалы: с учетом и без учета класса тяжести состояния по шкале Американского общества анестезиологов (англ. American Society of Anesthesiologists). В соответствии с прогностической моделью диапазон значений 0–9 баллов характеризуется низким риском послеоперационной дыхательной недостаточности, 10–16 баллов — умеренным риском, ≥ 17 баллов — высоким риском. Авторы определяли дыхательную недостаточность как продолжительность ИВЛ более 48 ч и/или случай реинтубации трахеи в течение 30 дней после операции. В нашем исследовании мы характеризуем умеренный и высокий риск этих осложнений как повышенный риск неблагоприятных респираторных событий.

Критерии невключения: острая легочная патология, экстренная операция, критический дооперационный статус (дооперационная потребность в ИВЛ, введении симпатомиметиков, вспомогательном кровообращении), беременность, текущая регистрация в другом исследовании, антибактериальная терапия за 14 дней до оперативного вмешательства, активная фаза эндокардита и/или сепсис, легочная гипертензия более II ст. (систолическое давление в легочной артерии более 65 мм рт. ст. по данным предоперационной трансторакальной эхокардиографии), острый коронарный синдром, фракция выброса левого желудочка < 30 %.

Рандомизация

В день операции непосредственно перед индукцией анестезии больных случайным образом распределяли в одну из групп. Соккрытие распределения осуществляли методом конвертов. Пациентам контрольной группы проводили стандартное периоперационное обеспечение. Участникам

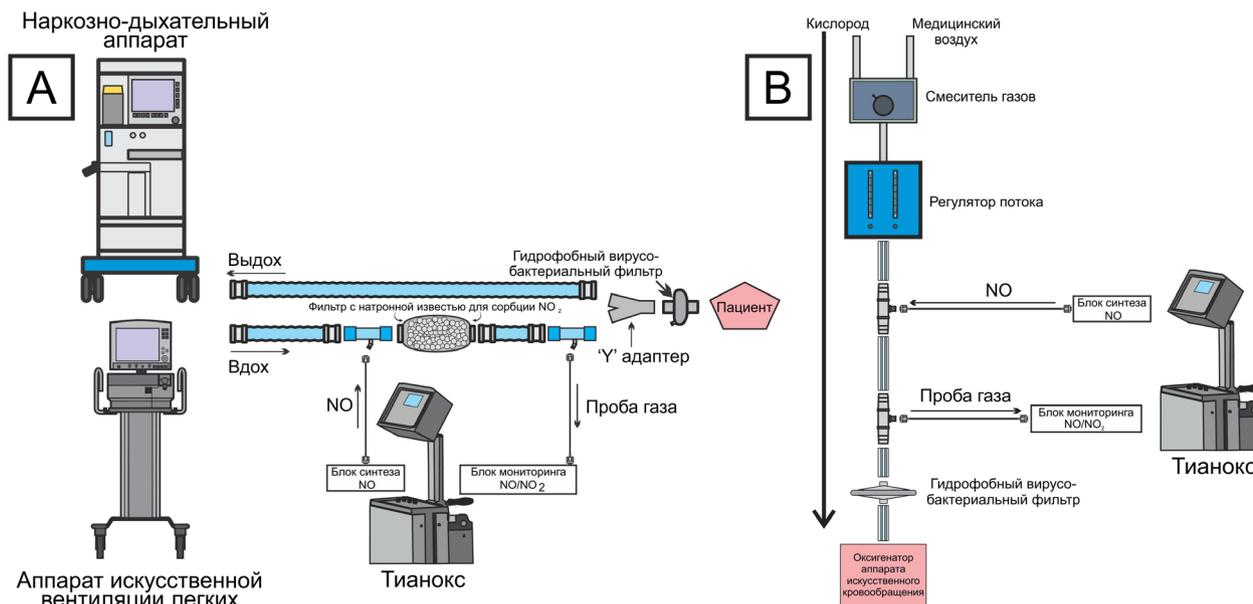


Рис. 1. Доставка оксида азота: при искусственной вентиляции легких (А); при искусственном кровообращении (В)

основной группы дополнительно выполняли доставку NO 80 ppm (начинали сразу после интубации трахеи через контур аппарата ИВЛ, в перфузионном периоде через контур экстракорпоральной циркуляции, в постперфузионном периоде и первые 6 ч послеоперационного периода через контур аппарата ИВЛ). Если экстубация трахеи происходила ранее, чем через 6 ч послеоперационного периода, доставку NO прекращали досрочно.

Методика анестезиологического пособия

Методика проведения общей анестезии была унифицирована для обеих групп. На операционном столе всем пациентам проводили премедикацию, включающую наркотический анальгетик, бензодиазепин и антигистаминный препарат. Для вводной анестезии использовали фентанил (3–5 мкг/кг) и пропофол методом титрования по 40 мг каждые 10 с до появления клинических признаков общей анестезии. В качестве миорелаксанта использовали рокурония бромид 0,6–0,9 мг/кг массы тела. ИВЛ проводили с управлением по дыхательному объему с дыхательным объемом 6 мл/кг идеальной массы тела. Фракцию вдыхаемого кислорода (FiO_2) выставляли в зависимости от клинической ситуации. Положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) рутинно выставляли в зависимости от индекса массы тела (< 30 — 5 см H_2O , 30–34,9 — 8 см H_2O , > 35 — 10 см H_2O) или в зависимости от клинической ситуации и сопутствующих патологий пациента. Во время основного этапа операции ИВЛ проводили с преж-

ними параметрами, однако в зависимости от клинической ситуации использовали редуцированный режим ($FiO_2 = 21\%$, ПДКВ = 5 см H_2O , дыхательный объем = 3 мл/кг, частота дыхательных движений = 6) или прекращали полностью.

Методика доставки оксида азота

Источниками газа были сертифицированные приборы «Тианокс» (ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ», Саров, Россия), которые синтезируют NO из атмосферного воздуха непосредственно во время проведения NO-терапии и имеют блок мониторинга уровня NO и NO_2 . Для доставки NO через контур аппарата ИВЛ в инспираторную его часть встроили переходник с разъемом Люэра (для подключения магистрали подачи газа) и фильтр с натронной известью для сорбции NO_2 . Непосредственно перед интубационной трубкой встроили еще один переходник с разъемом Люэра для подключения газоанализатора. Целевая концентрация вдыхаемого NO составляла 80 ppm.

Доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции проводили посредством вставки двух переходников 1/4–1/4 с разъемом Люэра в газовоздушную магистраль между смесителем газов и оксигенатором. В проксимальный из них подключали магистраль подачи NO, дистальный располагали как можно ближе к оксигенатору и использовали для подключения газоанализатора. Целевая концентрация NO составляла 80 ppm.

Схемы систем доставки NO представлены на рис. 1.

Контроль безопасности терапии оксидом азота

Во время доставки NO мы непрерывно контролировали уровень NO и NO₂ в газо-воздушной смеси. В исследовании были регламентированы контроль и поддержание уровня NO₂ не выше 3 ppm. Уровень метгемоглобина непрерывно контролировали с помощью периферического пульсоксиметра с возможностью измерения фракционной сатурации (технология Masimo rainbow SET (Masimo Corporation, Ирвин, США)) и поддерживали на уровне не выше 5 % от общей концентрации гемоглобина.

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка — величина отношения парциального давления кислорода в артериальной крови (p_aO₂) к FiO₂ (p_aO₂/FiO₂) через 24 ч после оперативного вмешательства. Вторичные конечные точки — частота ОДН через 24 ч после оперативного вмешательства (определяемой как снижение p_aO₂/FiO₂ ниже 300 [22] или потребность в применении методик респираторной поддержки для его поддержания ≥ 300 [23]), фракция легочного шунта (Q_s/Q_t) через 24 ч после оперативного вмешательства, комплаенс системы грудная клетка – легкие после интубации трахеи и после окончания оперативного вмешательства, сывороточный уровень сурфактантного белка D (SP-D) после интубации трахеи и после окончания операции, частота выявления осложнений в послеоперационном периоде (пневмония, определяемая по шкале клинической оценки инфекций легких (англ. Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS); острый респираторный дистресс синдром, диагностируемый в соответствии с Берлинскими дефинициями; ателектаз, выявляемый по данным рентгенографии органов грудной клетки; ИВЛ более 48 ч; реинтубация трахеи), продолжительность ИВЛ, потребность в проведении торакоцентеза по поводу гидроторакса во время госпитализации, продолжительность пребывания в ОРИТ, частота повторной госпитализации в ОРИТ, продолжительность госпитализации, выявление факторов риска ОДН через 24 ч после операции.

При неосложненном течении послеоперационного периода перевод пациентов из ОРИТ происходит через сутки после оперативного вмешательства, однако дыхательная недостаточность, как одно из главенствующих послеоперационных осложнений, может этому препятствовать. Таким образом, p_aO₂/FiO₂ и многие вторичные конечные точки были исследованы через 24 ч после операции, так как

именно в этот период обладают высокой клинической значимостью.

p_aO₂/FiO₂ рассчитывали до определения Q_s/Q_t, чтобы не исказить величину данного показателя. Для определения Q_s/Q_t у больных, которым проводили респираторную терапию (ИВЛ, неинвазивную ИВЛ, высокопоточную оксигенотерапию), FiO₂ увеличили до 80 %. Больным с самостоятельным дыханием атмосферным воздухом производили доставку увлажненного кислорода с потоком 15 л/мин. Спустя 5 мин преоксигенации производили забор проб смешанной венозной и артериальной крови. Q_s/Q_t рассчитывали с помощью уравнения Берггрена.

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализацию результатов проводили с использованием пакета программ SPSS Statistics версии 27 (IBM Corporation, Армонк, США).

Проверку согласия распределения количественных показателей с нормальным законом проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова или критерия Шапиро – Уилка. При описании количественных показателей использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) для показателей, имеющих нормальное распределение, или медиану (Me) и межквартильный интервал [Q1; Q3] при распределении показателя, отличном от нормального. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в двух независимых выборках использовали критерий Стьюдента при нормальном распределении показателя или критерий Манна – Уитни при распределении показателя, отличном от нормального. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применяли парный t-критерий Стьюдента при нормальном распределении показателя или W-критерий Уилкоксона при распределении показателя, отличном от нормального. Для сравнения номинальных показателей в независимых группах использовали точный критерий Фишера или критерий χ². При решении задачи о сопряженных категориальных признаках использовали точный критерий Фишера, если не менее 25 % ожидаемых значений < 5, в других случаях применяли критерий χ² с поправкой непрерывности. В качестве количественной меры эффекта при сравнении частоты неблагоприятных событий использовали относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для его интерпретации использовали рекомендации Rea & Parker. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при

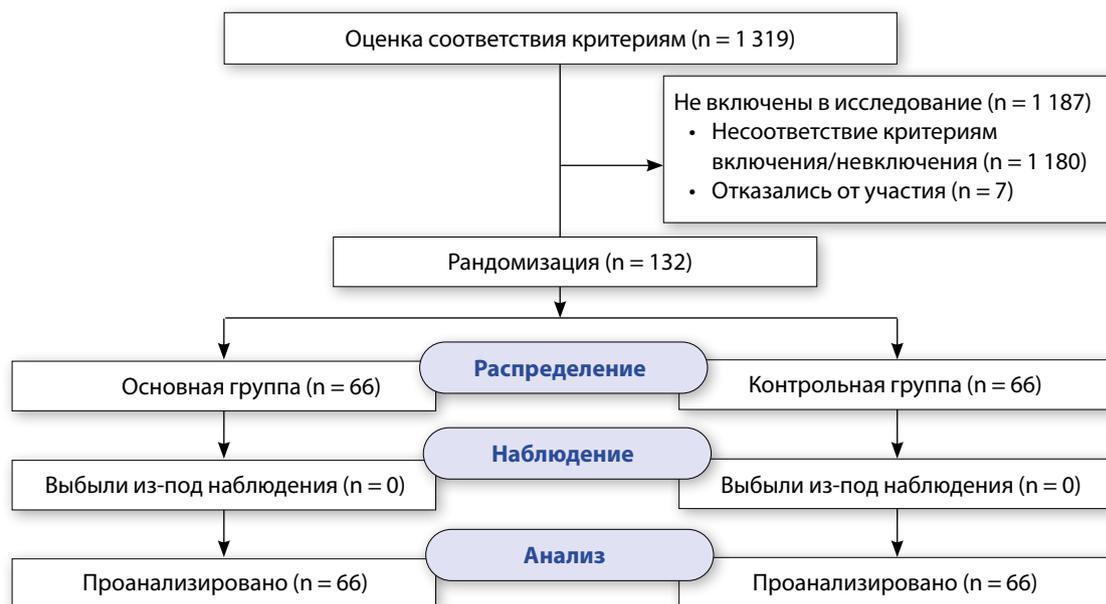


Рис. 2. Блок-схема рандомизации

прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применяли метод анализа ROC-кривых. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции r интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока. Критический уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял 0,05.

Расчет размера выборки

При планировании работы провели пилотное исследование ($n = 40$), показавшее различный уровень p_aO_2/FiO_2 в основной и контрольной группах через 24 ч после оперативного вмешательства: 368 в группе NO и 333 в контрольной группе, $SD \approx 71$. На основе этих данных произвели расчет по формуле Бланда необходимого для достижения средней мощности (80 %) применения статистических критериев размера каждой из 2 групп пациентов: $n = 66$ (всего $n = 132$).

Результаты

В период с 30 мая 2022 г. по 22 декабря 2023 г. из 1 319 оцененных для включения в исследование отобрали 139 пациентов, которым планировалось кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Семь больных

отказались от участия в исследовании, таким образом, в работу были включены 132 пациента, которых распределили в две равные группы (66 в основную и 66 в контрольную). Блок-схема рандомизации представлена на рис. 2.

Группы не различались по клинико-демографическим показателям, дооперационной медикаментозной терапии (табл. 1) и периоперационным характеристикам (табл. 2). Риск неблагоприятных респираторных событий по пред- и послеоперационным данным (согласно шкале риска развития дыхательной недостаточности после кардиохирургических операций) сопоставим между группами (табл. 3).

Первичная конечная точка

Значение p_aO_2/FiO_2 через 24 ч после оперативного вмешательства было статистически значимо выше в основной группе в сравнении с контрольной и составляло 342 [311; 358] и 315 [284; 327] соответственно ($p < 0,001$, рис. 3 А).

На момент определения p_aO_2/FiO_2 проводили инвазивную ИВЛ 5 (7,6 %) пациентам в основной группе и 12 (18,2 %) в контрольной ($p = 0,117$), неинвазивную ИВЛ — 1 (1,5 %) в основной и 2 (3 %) в контрольной ($p = 1$), высокопоточную оксигенотерапию — 5 (7,6 %) в основной и 4 (6,1 %) в контрольной ($p = 1$). У больных, которым не проводили респираторную терапию, p_aO_2/FiO_2 определяли на фоне дыхания атмосферным кислородом.

Табл. 1. Клинико-демографические характеристики и медикаментозная терапия в стационаре до оперативного вмешательства

Показатель	Основная группа, n = 66	Контрольная группа, n = 66	p
Возраст, лет	68,5 ± 6,28	68,2 ± 7,24	0,848
Мужской пол, n (%)	50 (75,8)	43 (65,2)	0,182
Рост, см	170 ± 8,96	169 ± 9,37	0,596
Вес, кг	87,6 ± 14,3	83,2 ± 12,6	0,066
Индекс массы тела, кг/м ²	30,3 ± 4,1	29,2 ± 4,49	0,145
Фракция выброса левого желудочка, %	57,5 [50; 63]	59,5 [46; 67]	0,227
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	59 (89,4)	57 (86,4)	0,791
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	36 (54,5)	31 (47)	0,384
EuroSCORE II, %	1,61 [1,15; 3]	1,83 [1,41; 2,87]	0,554
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, n (%)	I	6 (9,1)	5 (7,6)
	II	33 (50)	26 (39,4)
	III	25 (37,9)	35 (53)
	IV	2 (3)	0 (0)
			0,21
Курение, n (%)	28 (42,4)	25 (37,9)	0,723
Гипертоническая болезнь, n (%)	63 (95,5)	64 (97)	1
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	29 (43,9)	34 (51,5)	0,486
Заболевание периферических сосудов, n (%)	59 (89,4)	52 (78,8)	0,096
Фибрилляция предсердий, n (%)	15 (22,7)	21 (31,8)	0,241
Сахарный диабет, n (%)	31 (47)	32 (48,5)	0,862
Хроническое заболевание легких, n (%)	20 (30,3)	14 (21,2)	0,232
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	14 (21,2)	10 (15,2)	0,367
Бронхиальная астма, n (%)	2 (3)	1 (1,5)	1
Другая легочная патология, n (%)	5 (7,6)	3 (4,5)	0,718
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	8 (12,1)	11 (16,7)	0,621
Транзиторная ишемическая атака, n (%)	0 (0)	1 (1,5)	1
Гепатит, n (%)	2 (3)	4 (6,1)	0,68
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	54 [47; 57]	53 [47; 58]	0,746
Креатинин, мкмоль/л	116 [104; 130]	114,5 [98; 126]	0,382
Гемоглобин, г/л	137 ± 14,2	133 ± 20,2	0,249
Тромбоциты, ×10 ⁹	192 [170; 136]	208 [168; 239]	0,502
Дооперационная медикаментозная терапия			
иАПФ/БРА, n (%)	48 (72,7)	50 (75,8)	0,691
Диуретики, n (%)	36 (54,5)	37 (56,1)	0,861
Дигоксин, n (%)	1 (1,5)	4 (6,1)	0,365
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	34 (51,5)	38 (57,6)	0,484
Дезагреганты, n (%)	2 (3)	2 (3)	1
Антикоагулянты, n (%)	64 (97)	66 (100)	0,496
Статины, n (%)	58 (87,9)	58 (87,9)	1
Нитраты, n (%)	5 (7,6)	7 (10,6)	0,763
Бета-блокаторы, n (%)	62 (93,9)	58 (87,9)	0,365
Амиодарон, n (%)	4 (6,1)	7 (10,6)	0,531
Ивабрадин, n (%)	0 (0)	0 (0)	–
Другие антиаритмические препараты, n (%)	0 (0)	0 (0)	–

Примечание. Данные представлены как M ± SD, Me [Q1; Q3] или как n (%). иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

Табл. 2. Периоперационные характеристики

Показатель	Основная группа, n = 66	Контрольная группа, n = 66	p
Спектр оперативных вмешательств			
Изолированное коронарное шунтирование, n (%)	45 (68,2)	42 (63,6)	0,275
Одна процедура (не коронарное шунтирование), n (%)	10 (15,2)	5 (7,6)	
Две процедуры, n (%)	8 (12,1)	14 (21,2)	
Три процедуры и более, n (%)	3 (4,5)	5 (7,6)	
Продолжительность ИК, мин	93,5 [79; 112]	96 [87; 106]	0,23
Продолжительность пережатия аорты, мин	59,5 [44; 72]	55 [45; 77]	0,79
Продолжительность операции, мин	300 [275; 340]	310 [295; 343]	0,152
Механическая поддержка кровообращения, n (%)	1 (1,5)	0 (0)	1

Примечание. Данные представлены как Ме [Q1; Q3] или как n (%). ИК — искусственное кровообращение.

Табл. 3. Периоперационная респираторная поддержка и прогнозируемый риск неблагоприятных респираторных событий

Показатель	Основная группа, n = 66	Контрольная группа, n = 66	p
Риск неблагоприятных респираторных событий по предоперационным данным			
Низкий, n (%)	0 (0)	0 (0)	0,701
Умеренный, n (%)	46 (69,7)	48 (72,7)	
Высокий, n (%)	20 (30,3)	18 (27,3)	
Риск неблагоприятных респираторных событий по предоперационным данным, баллов	13,5 [11; 17]	14 [10; 17]	0,879
Риск неблагоприятных респираторных событий по послеоперационным данным			
Низкий, n (%)	0 (0)	0 (0)	0,712
Умеренный, n (%)	43 (65,2)	45 (68,2)	
Высокий, n (%)	23 (34,8)	21 (31,8)	
Риск неблагоприятных респираторных событий по послеоперационным данным, баллов	13,5 [11; 17]	14 [10; 17]	0,943
Риск развития пневмонии после операции			
Низкий, n (%)	3 (4,5)	1 (1,5)	0,456
Умеренный, n (%)	42 (63,6)	39 (59,1)	
Высокий, n (%)	21 (31,8)	26 (39,4)	
Риск развития пневмонии после операции, баллов	13 [11; 16]	14 [12; 17]	0,441
ПДКВ во время оперативного вмешательства, см H ₂ O	8 [5; 8]	8 [5; 8]	0,505
ПДКВ в раннем послеоперационном периоде, см H ₂ O	8 [7; 8]	8 [7; 8]	0,513
ИВЛ во время искусственного кровообращения			
Прежние параметры ИВЛ, n (%)	32 (48,5)	35 (53)	0,493
Редуцированные параметры ИВЛ, n (%)	13 (19,7)	8 (12,1)	
Апноэ, n (%)	21 (31,8)	23 (34,8)	

Примечание. Данные представлены как Ме [Q1; Q3] или как n (%). ПДКВ — положительное давление конца выдоха; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Вторичные конечные точки

Значение Q_s/Q_t через 24 ч после операции было статистически значимо ниже в основной группе (9,6 [7,9; 11,6] %) в сравнении с контрольной (12,7 [10,7; 14,8] %, $p < 0,001$, рис. 3 В).

Установили статистически значимые обратные корреляционные связи Q_s/Q_t с p_aO_2/FiO_2 в основной ($\rho = -0,427$; $p < 0,001$) и контрольной группах ($\rho = -0,757$; $p < 0,001$). Связи имели умеренную и заметную тесноту по шкале Чеддока в основной и контрольной группах соответственно (рис. 3 С, D).

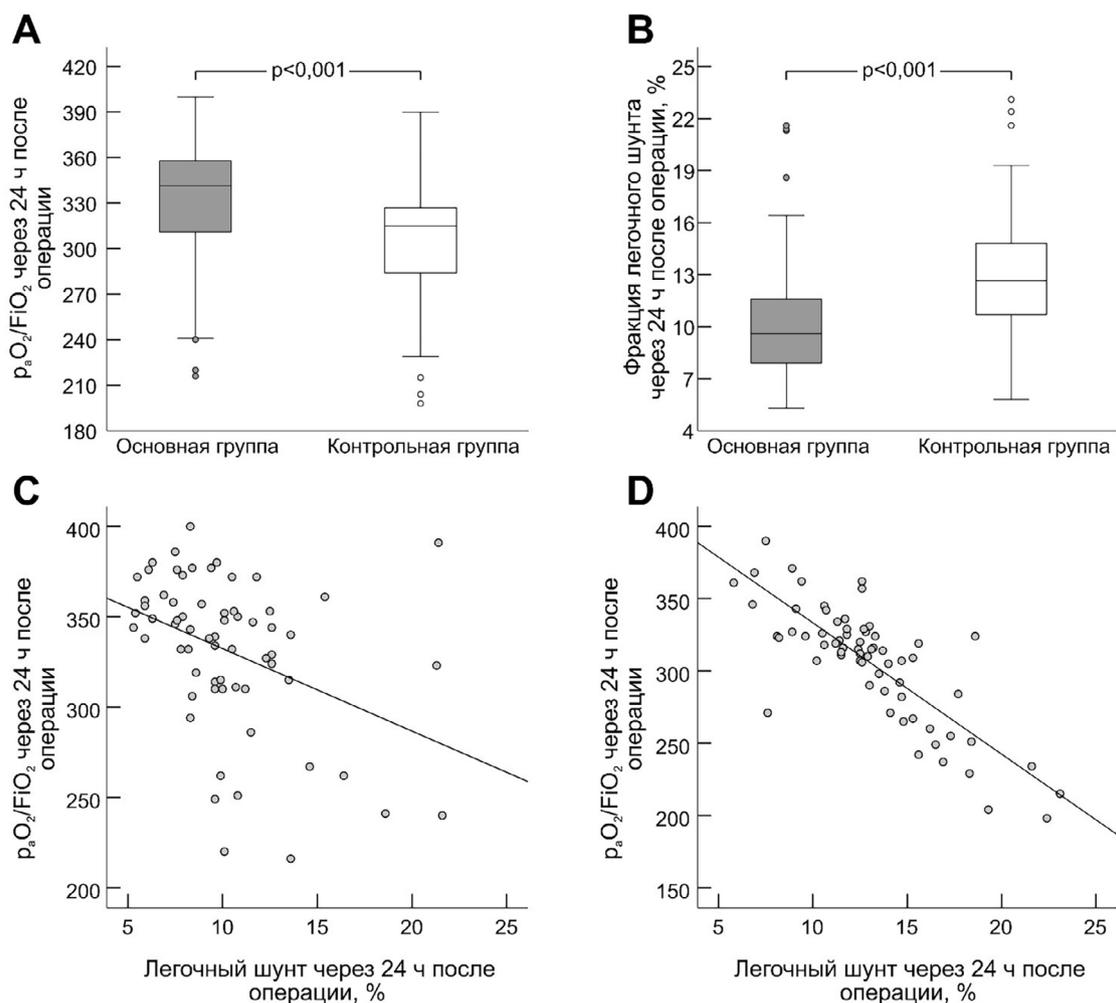


Рис. 3. Показатели функционального состояния дыхательной системы: P_aO_2/FiO_2 через 24 ч после операции (А); фракция легочного шунта через 24 ч после операции (В); регрессионная функция, характеризующая зависимость величины P_aO_2/FiO_2 от фракции легочного шунта через 24 ч после операции в основной (С) и контрольной (D) группах

Частота ОДН через 24 ч после операции была статистически значимо ниже в основной группе (16,7%) в сравнении с контрольной (31,8%, $p = 0,042$). Риск ОДН был в 1,91 раза выше в контрольной группе, чем в основной [95% ДИ 0,275–0,998].

Комплаенс системы грудная клетка – легкие значимо не различался между группами на этапах исследования, выявлено значимое его снижение от этапа «после интубации» к этапу «после операции» в обеих группах ($p < 0,001$) (табл. 4).

Суммарно 28 пациентам (14 из основной и 14 из контрольной группы) выполнили анализ SP-D сыворотки крови на этапах исследования (рис. 4 А). Не выявили значимых межгрупповых различий в уровне SP-D после интубации трахеи ($4,44 \pm 2,61$ и $4,77 \pm 2,29$ нг/мл в основной и контрольной груп-

пах соответственно, $p = 0,732$) и после окончания операции ($5,01 \pm 3,27$ и $5,29 \pm 2,68$ нг/мл в основной и контрольной группах соответственно, $p = 0,813$), при этом в контрольной группе повышение показателя было статистически значимым ($p = 0,046$), в отличие от повышения в основной группе ($p = 0,149$).

Частота послеоперационной пневмонии была значимо ниже в основной группе (13,6%) по сравнению с контрольной (31,8%), $p = 0,013$. Риск развития этого осложнения был в 2,34 раза выше в контрольной группе, чем в основной [95% ДИ 0,212–0,865]. Не было значимых различий в частоте развития острого респираторного дистресс синдрома, образования ателектазов, потребности в продленной ИВЛ (более 48 ч) и реинтубации трахеи. Продолжительность ИВЛ составляла 590 [460; 750] мин и 560 [440;

Табл. 4. Легочные осложнения

Показатель	Основная группа, n = 66	Контрольная группа, n = 66	p	ОР	95% ДИ
p_aO_2/FiO_2 через 24 ч после операции	342 [311; 358]	315 [284; 327]	< 0,001	–	–
ОДН через 24 ч после операции, n (%)	11 (16,7)	21 (31,8)	0,042	0,523	0,275–0,998
Q_s/Q_t через 24 ч после операции, %	9,6 [7,9; 11,6]	12,7 [10,7; 14,8]	< 0,001	–	–
ОРДС, n (%)	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Послеоперационная пневмония, n (%)	9 (13,6)	21 (31,8)	0,013	0,429	0,212–0,865
Ателектаз, n (%)	23 (34,8)	27 (40,9)	0,473	0,851	0,549–1,32
Продолжительность ИВЛ, мин	590 [460; 750]	560 [440; 955]	0,956	–	–
ИВЛ > 48 ч, n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)	1	1	0,064–15,6
Реинтубация трахеи, n (%)	1 (1,5)	4 (6,1)	0,365	0,25	0,029–2,18
Потребность в проведении торакоцентеза из-за гидроторакса, n (%)	22 (33,3)	29 (43,9)	0,211	0,759	0,49–1,17
Количество торакоцентезов по причине гидроторакса	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	0,957	–	–
Комплаенс системы грудная клетка – легкие, мл/см H₂O					
После интубации трахеи	64,3 [61,9; 68]	65,2 [60; 67,7]	0,524	–	–
После окончания операции	55 [50; 57,3]	54,6 [50,1; 59,4]	0,759	–	–
p (анализ «до – после» для комплаенса системы грудная клетка – легкие)	< 0,001	< 0,001	–	–	–

Примечание. Данные представлены как Ме [Q1; Q3] или как n (%). ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; p_aO_2/FiO_2 — отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода; ОДН — острая дыхательная недостаточность; Q_s/Q_t — фракция легочного шунта; ОРДС — острый респираторный дистресс синдром; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

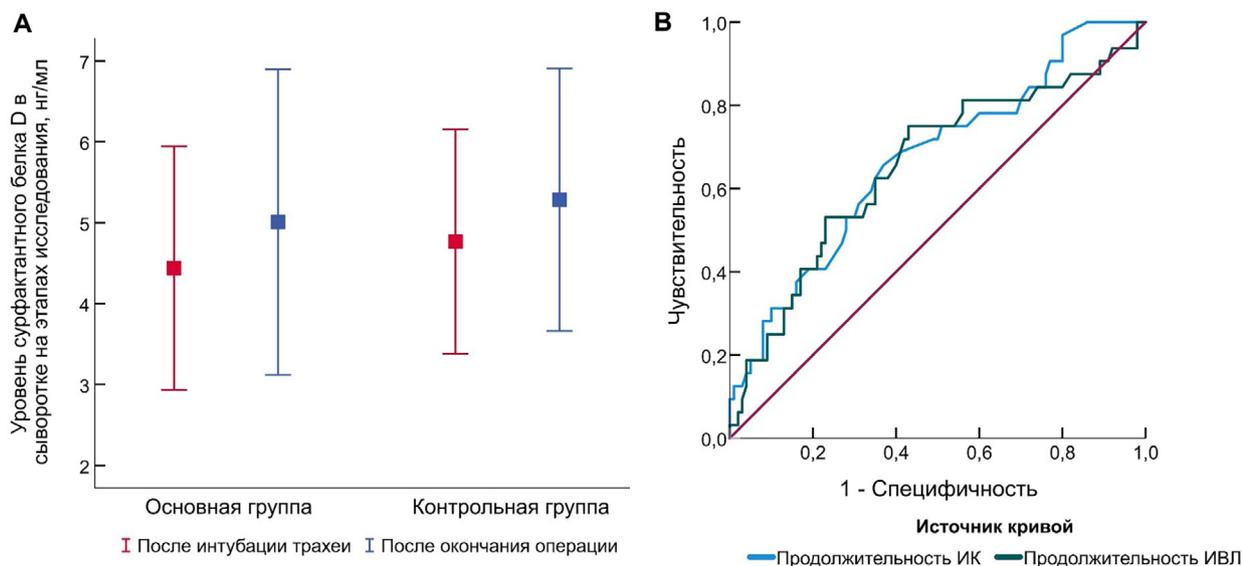


Рис. 4. Биомаркерная характеристика повреждения легочной ткани и факторы риска острой дыхательной недостаточности: уровень сурфактантного белка D на этапах исследования (А); ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции от продолжительности искусственного кровообращения и продолжительности искусственной вентиляции легких (Б)

Примечание. ИК — искусственное кровообращение; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

955] мин в основной и контрольной группах соответственно и значимо не различалась ($p = 0,956$). Не выявили межгрупповых различий в потребности проведения торакоцентезов по причине гидроторакса ($p = 0,211$) и их количестве у больных, которым они проводились ($p = 0,957$). Данные о послеоперационных легочных осложнениях представлены в табл. 4. Группы значимо не различались по продолжительности пребывания в ОРИТ ($p = 0,834$), частоте повторного поступления в ОРИТ ($p = 0,744$) и продолжительности госпитализации ($p = 0,481$).

Ни у одного из пациентов уровень метгемоглобина не повышался до 5 %, NO_2 до 3 ppm. Другие послеоперационные осложнения и клинические исходы представлены в табл. 5.

Факторы риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции

Периоперационная гемотранфузия оказалась фактором риска ОДН через 24 ч после операции, ее проводили 18 (56,3 %) пациентам с ОДН через 24 ч после операции против 35 (35 %) пациентов без нее ($p = 0,033$; ОР = 1,61, 95% ДИ 1,07–2,41).

Зависимость вероятности ОДН через 24 ч после операции от продолжительности ИК и продолжительности ИВЛ оценивали построением ROC-кривых (рис. 4 В). Значения площади под ROC-кривой (англ.

area under curve, AUC) составили $0,669 \pm 0,055$ [95% ДИ 0,561–0,777] и $0,654 \pm 0,059$ [95% ДИ 0,539–0,77] для продолжительности ИК и продолжительности ИВЛ соответственно. Модели были статистически значимы ($p = 0,004$ и $p = 0,009$ для продолжительности ИК и продолжительности ИВЛ соответственно).

Продолжительность ИК в точке cut-off составила 97 мин: при длительности ИК 97 мин и более отмечался высокий риск развития ОДН через 24 ч после операции. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении продолжительности ИК составляли 65,6 и 63 % соответственно.

Продолжительность ИВЛ в точке cut-off составила 628 мин: при длительности ИВЛ 628 мин и более выявляли высокий риск развития ОДН через 24 ч после операции. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении продолжительности ИВЛ составляли 62,5 и 65 % соответственно.

Обсуждение

Данное проспективное рандомизированное контролируемое исследование посвящено оценке пульмонопротективных свойств NO при кардиохирургических операциях в условиях ИК. Термин «пульмонопротекция» мы понимали как комплекс мер,

Табл. 5. Послеоперационные характеристики пациентов

Показатель	Основная группа, n = 66	Контрольная группа, n = 66	p	ОР	95% ДИ
Острое повреждение почек, n (%)	14 (21,2)	25 (37,9)	0,036	0,56	0,32–0,978
Заместительная почечная терапия, n (%)	2 (3)	1 (1,5)	1	2	0,186–21,7
Острый инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,5)	2 (3)	1	0,5	0,046–5,38
Временная ЭКС более 48 ч, n (%)	1 (1,5)	3 (4,5)	0,619	0,334	0,036–3,13
Неврологические осложнения 1-го типа, n (%)	1 (1,5)	3 (4,5)	0,619	0,334	0,036–3,125
Неврологические осложнения 2-го типа, n (%)	6 (9,1)	7 (10,6)	1	0,857	0,304–2,42
Кровопотеря по дренажам в послеоперационном периоде, мл	310 [250; 400]	300 [200; 400]	0,552	–	–
Переливание эритроцитарной взвеси, n (%)	19 (28,8)	25 (37,9)	0,268	0,76	0,466–1,24
Переливание свежезамороженной плазмы, n (%)	9 (13,6)	6 (9,1)	0,585	1,5	0,566–3,98
Переливание концентрата тромбоцитов, n (%)	5 (7,6)	2 (3)	0,44	2,5	0,503–12,5
Раневая инфекция, n (%)	3 (4,5)	5 (7,6)	0,718	0,6	0,149–2,41
Сепсис, n (%)	2 (3)	2 (3)	1	1	0,145–6,9
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дней	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,834	–	–
Повторное поступление в ОРИТ, n (%)	4 (6,1)	6 (9,1)	0,744	0,667	0,197–2,252
Продолжительность госпитализации, дней	16 [14; 20]	17 [14; 22]	0,481	–	–
Смерть, n (%)	2 (3)	3 (4,5)	1	0,667	0,115–3,86

Примечание. Данные представлены как Ме [Q1; Q3] или как n (%). ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ЭКС — электрокардиостимуляция; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

направленных на предотвращение специфических осложнений, поддержание нормальной структурной организации и функции органа. В ранее проведенном экспериментальном исследовании нам удалось продемонстрировать положительное влияние NO на морфофункциональное состояние ткани легких и показатели ее энергообеспечения [24; 25]. В настоящей работе продемонстрирована эффективность NO-терапии, которая заключается в увеличении p_aO_2/FiO_2 и снижении частоты ОДН через 24 ч после оперативного вмешательства в основной группе. Вероятно, это обусловлено NO-опосредованным снижением Q_s/Q_t , что подтверждает проведенный нами корреляционный анализ. При интерпретации p_aO_2/FiO_2 у пациентов, находящихся на ИВЛ, необходимо учитывать, что такие параметры респираторной поддержки, как FiO_2 и ПДКВ, могут искажать истинную газообменную функцию легких. Золотым стандартом является расчет данного показателя при спонтанном дыхании атмосферным воздухом, что мы и обеспечили его определением через 24 ч после операции. При неосложненном течении послеоперационного периода перевод пациентов из ОРИТ происходит через сутки после оперативного вмешательства, однако дыхательная недостаточность, как одно из главенствующих послеоперационных осложнений, может этому препятствовать. По этой причине p_aO_2/FiO_2 и многие вторичные конечные точки были исследованы через 24 ч после операции, так как именно на этом этапе обладают высокой клинической значимостью. Нам не удалось найти результатов других клинических исследований со схожей модальностью применения NO, где оценивали данные показатели, однако при применении иных режимов дозирования у других групп пациентов наблюдался схожий эффект оксида азота [21].

На данный момент нет общепризнанных маркеров, способных объективно оценить степень повреждения легочной ткани. В этом исследовании для данной цели использовался SP-D сыворотки крови. SP-D — это белок, входящий в состав сурфактанта, в значительном количестве депонирующийся в альвеолах 2-го типа [26]. Несмотря на то, что нам не удалось показать значимых межгрупповых различий в уровне показателя после окончания операции, его повышение было значимым только в контрольной группе, что может говорить об ограничении повышения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны и снижении степени деструкции альвеол 2-го типа под действием оксида азота.

Послеоперационный период значительного количества больных осложнился развитием пнев-

монии, при этом проведенный нами анализ продемонстрировал принадлежность подавляющего большинства субъектов исследования к группам умеренного и высокого риска данного осложнения (табл. 3) [27]. В основной группе наблюдалось статистически значимое снижение частоты послеоперационной пневмонии. Условия периоперационного периода и сопровождающие его манипуляции predisposing к контаминации нижних дыхательных путей инфектантами. Продemonстрированное снижение частоты развития послеоперационной пневмонии может быть связано с многократно описанным противинфекционным эффектом NO [28–30]. Считается, что NO проявляет эти свойства при более высоких концентрациях (от 160 ppm) [19; 28; 31], однако противинфекционный эффект NO ранее не оценивали в более низких концентрациях при столь продолжительной экспозиции газа, которые были реализованы в нашем исследовании. С этой точки зрения можно предположить, что противомикробная активность NO может зависеть не только от его концентрации, но и от кумулятивной дозы, которая прямо пропорциональна объему газо-воздушной смеси, ее концентрации и времени экспозиции.

Мы получили важные данные о безопасности предложенной методики NO-терапии. NO подвергается химической реакции с образованием NO_2 , который является чрезвычайно токсичным и может вызывать повреждение дыхательных путей и тканей легких. Также NO окисляет гемоглобин с образованием метгемоглобина, который не способен переносить кислород, что может вызывать тканевую гипоксию. В ходе нашего исследования показатели не превышали клинически допустимых значений.

Были выявлены факторы риска ОДН у пациентов после кардиохирургических операций в условиях ИК. Ими оказались гемотрансфузия в периоперационном периоде, время ИК более 97 мин и время ИВЛ более 628 мин. Известно, что гемотрансфузии ассоциированы с ухудшением легочной функции и даже вызывают такое грозное осложнение, как трансфузионно-ассоциированное повреждение легких, характеризующееся острым нарушением оксигенирующей функции легких и гипоксемией. Наши результаты согласуются с работой J. Thanavaro и соавт., где интраоперационная гемотрансфузия была ассоциирована с ОДН после кардиохирургических вмешательств [32]. Применение ИК также является общепризнанным фактором риска развития ОДН [4]. Неблагоприятное влияние ИВЛ на дыхательную систему реализуется через волюмотравму, баротравму, ателектотравму, биотравму и атрофию

диафрагмы [33]. При этом, с одной стороны, продолжительная ИВЛ может быть причиной повреждения легких, клинически реализующегося в виде ОДН, с другой стороны, повреждение легких может обуславливать увеличение продолжительности искусственной вентиляции легких.

Ограничения

На момент скрининга было невозможно оценить каждый из факторов риска неблагоприятных респираторных событий, так как некоторые из них могут быть реализованы только в интра- и послеоперационном периодах. По этой причине риск рассчитывали только на основании данных, которые могли быть определены в предоперационном периоде. Оценку риска осуществляли при помощи модели, не учитывающей класс тяжести состояния по шкале Американского общества анестезиологов. Первичной конечной точкой, на основании которой производили расчет выборки, является не клинический исход, а клинически релевантная характеристика газообменной функции легких. SP-D исследовали выборочно лишь у 28 участников исследования, таким образом, интерпретировать эти данные следует с осторожностью. Исследователи и медицинский персонал не были заслеплены и знали о характере интервенции в рамках протокола исследования. Кроме того, набор материала происходил на базе одного центра, в связи с чем экстраполяция полученных результатов на всю популяцию больных затруднена.

Требуется проведение более масштабных клинических исследований, спроектированных для доказательства влияния предложенной схемы доставки NO на частоту респираторных осложнений при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения.

Заключение

Периоперационная доставка NO 80 ppm при кардиохирургических операциях в условиях ИК у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий безопасна, улучшает оксигенирующую функцию легких и ассоциирована с уменьшением частоты легочных осложнений. Периоперационная гемотранфузия, продолжительность ИК более 97 мин и продолжительность ИВЛ более 628 мин являются факторами риска ОДН через 24 ч после кардиохирургических операций у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Список литературы / References

1. Badenes R., Lozano A., Belda F.J. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery. *Crit Care Res Pract.* 2015;2015:420513. PMID: 25705516; PMCID: PMC4332756. <https://doi.org/10.1155/2015/420513>
2. Morariu A.M., Loef B.G., Aarts L.P., Rietman G.W., Rakhorst G., van Oeveren W., Epema A.H. Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury. *Chest.* 2005;128(4):2677-2687. PMID: 16236942. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2677>
3. Еременко А.А., Зюляева Т.П. Проблема послеоперационной острой дыхательной недостаточности в кардиохирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019;(8):5-11. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20190815>
Eremenko A.A., Zulyaeva T.P. Postoperative acute respiratory failure in cardiac surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2019;(8):5-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia20190815>
4. Zainab A., Nguyen D.T., Graviss E.A., Fatima S., Masud F.N., MacGillivray T.E. Development and validation of a risk score for respiratory failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2022;113(2):577-584. PMID: 33839130. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.03.082>
5. Mohamed M.A., Cheng C., Wei X. Incidence of postoperative pulmonary complications in patients undergoing minimally invasive versus median sternotomy valve surgery: propensity score matching. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):287. PMID: 34627311; PMCID: PMC8501915. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01669-7>
6. Baehner T., Boehm O., Probst C., Poetzsch B., Hoeft A., Baumgarten G., Knuefermann P. Kardiopulmonaler Bypass in der Herzchirurgie [Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery]. *Anaesthesist.* 2012;61(10):846-856. PMID: 22971923. <https://doi.org/10.1007/s00101-012-2050-0>
7. Apostolakis E., Filos K.S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg.* 2010;25(1):47-55. PMID: 19549041. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x>
8. Clark S.C. Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2006;21(4):225-228. PMID: 16939116. <https://doi.org/10.1191/0267659106pf872oa>
9. Bux J., Sachs U.J. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol.* 2007;136(6):788-799. PMID: 17341264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06492.x>
10. Babik B., Asztalos T., Peták F., Deák Z.I., Hantos Z. Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2003;96(5):1280-1287. PMID: 12707120. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000055363.23715.40>
11. Matsugi E., Takashima S., Doteguchi S., Kobayashi T., Okayasu M. Real-world safety and effectiveness of inhaled nitric oxide therapy for pulmonary hypertension during the perioperative period of cardiac surgery: a post-marketing study of 2817 patients in Japan. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;72(5):311-323. PMID: 37713058; PMCID: PMC11018662. <https://doi.org/10.1007/s11748-023-01971-2>
12. Muenster S., Zarragoikoetxea I., Moscatelli A., Balcells J., Gaudard P., Pouard P., Marczin N., Janssens S.P. Inhaled NO at a crossroads in cardiac surgery: current need to improve mechanistic understanding, clinical trial design and scientific evidence. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1374635. PMID:

- 38646153; PMID: PMC11027901. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1374635>
13. Yan Y., Kamenshchikov N., Zheng Z., Lei C. Inhaled nitric oxide and postoperative outcomes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide*. 2024;146:64-74. PMID: 38556145. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.03.004>
 14. Chello M., Mastroberro P., Perticone F., Celi V., Colonna A. Nitric oxide modulation of neutrophil-endothelium interaction: difference between arterial and venous coronary bypass grafts. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(4):823-826. PMID: 9525554. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00560-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00560-3)
 15. Sawicki G., Salas E., Murat J., Miszta-Lane H., Radomski M.W. Release of gelatinase A during platelet activation mediates aggregation. *Nature*. 1997;386(6625):616-619. PMID: 9121586. <https://doi.org/10.1038/386616a0>
 16. Andrabhi S.M., Sharma N.S., Karan A., Shahriar S.M.S., Cordon B., Ma B., Xie J. Nitric oxide: physiological functions, delivery, and biomedical applications. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(30):e2303259. PMID: 37632708; PMCID: PMC10602574. <https://doi.org/10.1002/advs.202303259>
 17. Van Dervort A.L., Yan L., Madara P.J., Cobb J.P., Wesley R.A., Corriveau C.C., Tropea M.M., Danner R.L. Nitric oxide regulates endotoxin-induced TNF-alpha production by human neutrophils. *J Immunol*. 1994;152(8):4102-4109. PMID: 8144975.
 18. Hataishi R., Rodrigues A.C., Neilan T.G., Morgan J.G., Buys E., Shiva S., Tambouret R., Jassal D.S., Raheer M.J., Furutani E., Ichinose F., Gladwin M.T., Rosenzweig A., Zapol W.M., Picard M.H., Bloch K.D., Scherrer-Crosbie M. Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(1):H379-384. PMID: 16443673. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01172.2005>
 19. Kamenshchikov N.O., Safaee Fakhr B., Kravchenko I.V., Dish A.Y., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., Kalashnikova T.P., Tyo M.A., Anfinogenova N.D., Boshchenko A.A., Berra L. 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. PMID: 38880198. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2024.06.003>
 20. Kamenshchikov N.O., Duong N., Berra L. Nitric oxide in cardiac surgery: a review article. *Biomedicines*. 2023;11(4):1085. PMID: 37189703; PMCID: PMC10135597. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041085>
 21. Пичугин В.В., Домнин С.Е., Калинина М.Л., Богущ А.В., Чигинев В.А., Гамзаев А.Б., Журко С.А. Интраоперационная NO терапия у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца. *Медицинский альманах*. 2017;48(3):144-149.
Pichugin V.V., Domnin S.E., Kalinina M.L., Bogush A.V., Chiginev V.A., Gamzaev A.B., Zhurko S.A. Intraoperative NO therapy in patients with high pulmonary hypertension during correction of valve heart defects. *Medicinskij almanah = Medical Almanac*. 2017;48(3):144-149. (In Russ.)
 22. Jammer I., Wickboldt N., Sander M., Smith A., Schultz M.J., Pelosi P., Leva B., Rhodes A., Hoefft A., Walder B., Chew M.S., Pearse R.M., European Society of Anaesthesiology (ESA) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(2):88-105. PMID: 25058504. <https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000118>
 23. Заболотских И.Б., Грицан А.И., Киров М.Ю., Кузовлев А.Н., Лебединский К.М., Мазурок В.А., Проценко Д.Н., Трёмбач Н.В., Шадрин Р.В., Ярошецкий А.И. Периоперационное ведение пациентов с дыхательной недостаточностью: методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2022;(4):7-23. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-7-23>
Zabolotskikh I.B., Gritsan A.I., Kirov M.Yu., Kuzovlev A.N., Lebedinskii K.M., Mazurok V.A., Protsenko D.N., Trembach N.V., Shadrin R.V., Yaroshetskiy A.I. Perioperative management of patients with respiratory failure: methodological recommendations of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists." *Annals of Critical Care*. 2022;(4):7-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-4-7-23>
 24. Кравченко И.В., Геренг Е.А., Подоксенов Ю.К., Тё М.А., Серебрякова О.Н., Бянкина М.А., Горохова А.В., Козлов Б.Н., Мильто И.В., Каменщиков Н.О. Влияние доставки оксида азота на морфофункциональное состояние легких при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. *Пульмонология*. 2024;34(3):385-394. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-385-394>
Kravchenko I.V., Gereng E.A., Podoksenov Yu.K., Tyo M.A., Serebryakova O.N., Byankina M.A., Gorokhova A.V., Kozlov B.N., Milto I.V., Kamenshchikov N.O. Effect of nitric oxide supply on the morphofunctional state of the lungs during cardiopulmonary bypass modelling: an experimental study. *Pulmonologiya*. 2024;34(3):385-394. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-3-385-394>
 25. Kamenshchikov N.O., Diakova M.L., Podoksenov Yu.K., Churilina E.A., Rebrova T.Yu., Akhmedov S.D., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Kim E.B., Tokareva E.S., Kravchenko I.V., Boiko A.M., Kozulin M.S., Kozlov B.N. Potential mechanisms for organoprotective effects of exogenous nitric oxide in an experimental study. *Biomedicines*. 2024;12(4):719. PMID: 38672075; PMCID: PMC11048067. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040719>
 26. Engels G.E., van Oeveren W. Biomarkers of lung injury in cardiothoracic surgery. *Dis Markers*. 2015;2015:472360. PMID: 25866435; PMCID: PMC4381722. <https://doi.org/10.1155/2015/472360>
 27. Wang D., Huang X., Wang H., Le S., Yang H., Wang F., Du X. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery: a prediction model. *J Thorac Dis*. 2021;13(4):2351-2362. PMID: 34012584; PMCID: PMC8107540. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-3586>
 28. Deppisch C., Herrmann G., Graepler-Mainka U., Wirtz H., Heyder S., Engel C., Marschal M., Miller C.C., Riethmüller J. Gaseous nitric oxide to treat antibiotic resistant bacterial and fungal lung infections in patients with cystic fibrosis: a phase I clinical study. *Infection*. 2016;44(4):513-520. PMID: 26861246. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0879-x>
 29. Ghaffari A., Miller C.C., McMullin B., Ghahary A. Potential application of gaseous nitric oxide as a topical antimicrobial agent. *Nitric Oxide*. 2006;14(1):21-29. PMID: 16188471. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.08.003>

30. Miller C.C., Rawat M., Johnson T., Av-Gay Y. Innate protection of *Mycobacterium smegmatis* against the antimicrobial activity of nitric oxide is provided by mycothiol. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(9):3364-3366. PMID: 17638697; PMCID: PMC2043170. <https://doi.org/10.1128/AAC.00347-07>
31. Miller C., McMullin B., Ghaffari A., Stenzler A., Pick N., Roscoe D., Ghahary A., Road J., Av-Gay Y. Gaseous nitric oxide bactericidal activity retained during intermittent high-dose short duration exposure. *Nitric Oxide.* 2009;20(1):16-23. PMID: 18789393. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2008.08.002>
32. Thanavaro J., Taylor J., Vitt L., Guignon M.S., Thanavaro S. Predictors and outcomes of postoperative respiratory failure after cardiac surgery. *J Eval Clin Pract.* 2020;26(5):1490-1497. PMID: 31876045. <https://doi.org/10.1111/jep.13334>
33. Кузьков В.В., Лапин К.С., Фот Е.В., Киров М.Ю. Вентилятор-ассоциированное повреждение легких в отделении интенсивной терапии и операционной — что нового? *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020;17(5):47-61. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-5-47-61>
Kuzkov V.V., Lapin K.S., Fot E.V., Kirov M.Yu. Ventilator-associated lung injury in the intensive care unit and operating room — what's new? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;17(5):47-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-5-47-61>