

Диоксид азота как побочный продукт ингаляционной терапии монооксидом азота. Содержание в дыхательной смеси, допустимое в клинической практике: систематический обзор

Для корреспонденции: Ираклий Гелаевич Чомахашвили, superhulk@list.ru

Поступила в редакцию 29 ноября 2024 г. Исправлена 9 января 2025 г. Принята к печати 13 января 2025 г.

Цитировать: Баутин А.Е., Чомахашвили И.Г., Афанасьева К.Ю., Маричев А.О., Радовский А.М., Козырев Д.А., Барыгин Е.К., Аблесимов Г.Н., Бадалян Н.В., Журавлева М.С., Пожидаева А.М., Буров А.А., Валуева Ю.В. Диоксид азота как побочный продукт ингаляционной терапии монооксидом азота. Содержание в дыхательной смеси, допустимое в клинической практике: систематический обзор. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2025;29(1):61-74. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2025-1-61-74>

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Разработка нового устройства для подачи оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, в аппараты искусственного и вспомогательного кровообращения» № 123021000129-1.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: А.Е. Баутин, А.А. Буров, Ю.В. Валуева
Сбор и анализ данных: И.Г. Чомахашвили, К.Ю. Афанасьева, Д.А. Козырев, Е.К. Барыгин, Г.Н. Аблесимов, Н.В. Бадалян, М.С. Журавлева, А.М. Пожидаева, А.А. Буров, Ю.В. Валуева
Написание статьи: И.Г. Чомахашвили, А.А. Буров, Ю.В. Валуева
Исправление статьи: А.Е. Баутин, А.О. Маричев, А.М. Радовский, А.А. Буров
Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID

А.Е. Баутин, <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>
И.Г. Чомахашвили, <https://orcid.org/0009-0000-6815-8187>
К.Ю. Афанасьева, <https://orcid.org/0000-0002-8693-4773>
А.О. Маричев, <https://orcid.org/0000-0002-7753-118X>
А.М. Радовский, <https://orcid.org/0000-0001-8178-0704>
Д.А. Козырев, <https://orcid.org/0009-0002-5232-1212>
Е.К. Барыгин, <https://orcid.org/0009-0000-2245-0393>
Г.Н. Аблесимов, <https://orcid.org/0009-0001-4833-6529>
Н.В. Бадалян, <https://orcid.org/0000-0002-8246-9114>
М.С. Журавлева, <https://orcid.org/0000-0002-2372-0436>
А.М. Пожидаева, <https://orcid.org/0000-0002-7126-747X>
А.А. Буров, <https://orcid.org/0000-0001-7374-9803>
Ю.В. Валуева, <https://orcid.org/0000-0001-5334-9036>

© Баутин А.Е., Чомахашвили И.Г., Афанасьева К.Ю., Маричев А.О., Радовский А.М., Козырев Д.А., Барыгин Е.К., Аблесимов Г.Н., Бадалян Н.В., Журавлева М.С., Пожидаева А.М., Буров А.А., Валуева Ю.В., 2025



А.Е. Баутин¹, И.Г. Чомахашвили¹, К.Ю. Афанасьева¹, А.О. Маричев¹, А.М. Радовский¹, Д.А. Козырев¹, Е.К. Барыгин¹, Г.Н. Аблесимов¹, Н.В. Бадалян¹, М.С. Журавлева¹, А.М. Пожидаева¹, А.А. Буров², Ю.В. Валуева³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Изучить данные литературы о допустимом содержании диоксида азота при ингаляционной терапии монооксидом азота и сформулировать рекомендации о безопасной ингаляционной терапии оксидом азота.

Методы. Систематический обзор выполнили согласно критериям PRISMA 2020. Проводили поиск в библиографических базах данных Российский индекс научного цитирования, MedLine, Cochrane Library по ключевым словам “nitrogen dioxide”, “limit concentration”, “annual limit value”, “inhaled nitric oxide”.

Результаты. В обзор включили 28 статей, 20 источников регулирующих органов, устанавливающих гигиенические нормативы, 2 инструкции к приборам.

Заключение. При продолжительности ингаляции NO не более 1 ч максимально допустимой концентрацией NO₂ во вдыхаемой смеси может быть определен уровень 5 ppm. При периодах ингаляции NO, не превышающих 24 ч, — 2 ppm. При длительности ингаляции NO более 24 ч — 1 ppm.

Ключевые слова: диоксид азота; ингаляционный оксид азота; оксид азота; предельно допустимая концентрация

Nitrogen dioxide as a by-product of inhaled nitric monoxide therapy. Concentration in the inhaled gas mixture acceptable in clinical practice. A systematic review

Corresponding author: Irakliy G. Chomakhashvili, superhulk@list.ru

Received 29 November 2024. Revised 9 January 2025. Accepted 13 January 2025.

How to cite: Bautin A.E., Chomakhashvili I.G., Afanasyeva K.Yu., Marichev A.O., Radovskiy A.M., Kozyrev D.A., Barygin E.K., Ablesimov G.N., Badalyan N.V., Zhuravleva M.S., Pozhidaeva A.M., Burov A.A., Valueva Yu.V. Nitrogen dioxide as a by-product of inhaled nitric monoxide therapy. Concentration in the inhaled gas mixture acceptable in clinical practice. A systematic review. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2025;29(1):61-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2025-1-61-74>

Funding

This research was carried out within the state assignment "Development of a new device for supplying nitric oxide synthesized from atmospheric air into mechanical circulatory assist devices" No. 123021000129-1.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors

Conception and study design: A.E. Bautin, A.A. Burov, Yu.V. Valueva
Data collection and analysis: I.G. Chomakhashvili, K.Yu. Afanasyeva, D.A. Kozyrev, E.K. Barygin, G.N. Ablesimov, N.V. Badalyan, M.S. Zhuravleva, A.M. Pozhidaeva, A.A. Burov, Yu.V. Valueva
Drafting the article: I.G. Chomakhashvili, A.A. Burov, Yu.V. Valueva
Critical revision of the article: A.E. Bautin, A.O. Marichev, A.M. Radovskiy, A.A. Burov
Final approval of the version to be published: A.E. Bautin, I.G. Chomakhashvili, K.Yu. Afanasyeva, A.O. Marichev, A.M. Radovskiy, D.A. Kozyrev, E.K. Barygin, G.N. Ablesimov, N.V. Badalyan, M.S. Zhuravleva, A.M. Pozhidaeva, A.A. Burov, Yu.V. Valueva

ORCID

A.E. Bautin, <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>
I.G. Chomakhashvili, <https://orcid.org/0009-0000-6815-8187>
K.Yu. Afanasyeva, <https://orcid.org/0000-0002-8693-4773>
A.O. Marichev, <https://orcid.org/0000-0002-7753-118X>
A.M. Radovskiy, <https://orcid.org/0000-0001-8178-0704>
D.A. Kozyrev, <https://orcid.org/0009-0002-5232-1212>
E.K. Barygin, <https://orcid.org/0009-0000-2245-0393>
G.N. Ablesimov, <https://orcid.org/0009-0001-4833-6529>
N.V. Badalyan, <https://orcid.org/0000-0002-8246-9114>
M.S. Zhuravleva, <https://orcid.org/0000-0002-2372-0436>
A.M. Pozhidaeva, <https://orcid.org/0000-0002-7126-747X>
A.A. Burov, <https://orcid.org/0000-0001-7374-9803>
Yu.V. Valueva, <https://orcid.org/0000-0001-5334-9036>

© 2025 Bautin et al.



Andrey E. Bautin¹, **Irakliy G. Chomakhashvili**¹, **Karina Yu. Afanasyeva**¹, **Aleksandr O. Marichev**¹, **Alexey M. Radovskiy**¹, **Dmitriy A. Kozyrev**¹, **Egor K. Barygin**¹, **Georgiy N. Ablesimov**¹, **Narine V. Badalyan**¹, **Maria S. Zhuravleva**¹, **Anna M. Pozhidaeva**¹, **Anton A. Burov**², **Yulia V. Valueva**³

¹ Almazov National Medical Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

² Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Objective: The study aimed to review the literature data on the recommended maximum concentrations of nitrogen dioxide during inhaled therapy with nitric oxide and to propose a general list of recommendations on safe therapy with inhaled nitric oxide.

Methods: The systematic review was performed according to the PRISMA 2020 criteria. A search was carried out in databases Russian Science Citation Index, MedLine, Cochrane Library using the keywords "nitrogen dioxide", "limit concentration", "annual limit value", "inhaled nitric oxide".

Results: The review included 28 articles, 20 sources from regulatory authorities setting hygiene standards, and 2 instructions for devices.

Conclusion: For short periods of NO inhalation not exceeding one hour, the maximum permissible concentration of NO₂ in the inhaled gas mixture may be defined as 5 ppm. In cases of NO inhalation not exceeding 24 hours, the maximum permissible concentration of NO₂ in the inhaled mixture should be considered as 2 ppm. If the duration of NO inhalation exceeds 24 hours, the permissible concentration of NO₂ in the inhaled gas mixture should be limited to 1 ppm.

Keywords: Newborn; Nitric Oxide; Nitrogen Dioxide; Pulmonary Hypertension

Введение

Применение ингаляционного монооксида азота (NO) становится рутинной процедурой в клиниках, специализирующихся на лечении заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Показана эффективность ингаляции NO в лечении легочной гипертензии первой группы, острого респираторного дистресс-синдрома, острой правожелудочковой недостаточности, в том числе после трансплантации сердца [1; 2]. Доставка газа в легочный кровоток возможна с использованием баллонов, а также специализированных устройств, которые синтезируют NO из атмосферного воздуха. Особенностью терапии ингаляционным NO (iNO) является быстрое образование диоксида азота (NO_2) при взаимодействии NO с кислородом (O_2) вдыхаемой смеси.

Со второй половины XX в. растет количество исследований эффектов NO_2 на организм человека. Изучается воздействие NO_2 , образующегося при работе промышленных предприятий и сгорании топлива, его влияние на смертность и заболеваемость как в общей популяции, так и в отдельных группах (лица с дыхательной, сердечно-сосудистой патологией) [3]. Однако в клинической практике не определена концентрация NO_2 , допустимая при длительной ингаляционной терапии NO, ввиду отсутствия общепринятых стандартов и рекомендаций.

Цель — сравнить установленные предельно допустимые концентрации (ПДК) NO_2 в разных странах в рамках санитарно-гигиенических норм, определить влияние NO_2 на лиц, получающих терапию iNO, и сформулировать вывод о безопасном уровне NO_2 , позволяющем не прерывать ингаляцию NO при различной продолжительности терапии.

Методы

Систематический обзор выполнили согласно критериям PRISMA 2020. В исследование включали данные, находящиеся в свободном доступе и опубликованные в течение последних 50 лет.

Поиск информации проводили поэтапно. На первом этапе для сравнения экологических нормативов изучали регламентирующие документы, опубликованные на сайтах профильных ведомств различных стран. Сравнивали ПДК NO_2 в атмосферном воздухе и рабочих зонах при разной продолжительности воздействия.

На втором этапе отобрали экспериментальные работы, в которых исследовано прямое влияние NO_2 на животных и человека, установлены эффекты газа на морфологическом и функциональном уровнях при различных режимах воздействия.

На третьем этапе включали проспективные и ретроспективные исследования эффектов iNO при различных заболеваниях человека, в которых авторы проводили мониторинг NO_2 и сообщали о зарегистрированных концентрациях газа.

На четвертом этапе ознакомились с инструкциями к отечественным и зарубежным приборам, используемым для доставки и синтеза NO, и сравнили предписанную этими документами максимальную концентрацию NO_2 .

Поиск материалов проводили с сентября 2023 г. по ноябрь 2024 г. в сети Интернет, а также библиографических базах данных Российский индекс научного цитирования, MedLine, Cochrane Library по ключевым словам "nitrogen dioxide" (диоксид азота), "limit concentration" (предельная концентрация), "annual limit value" (годовое предельное значение), "inhaled nitric oxide" (ингаляционный оксид азота) (рис. 1).

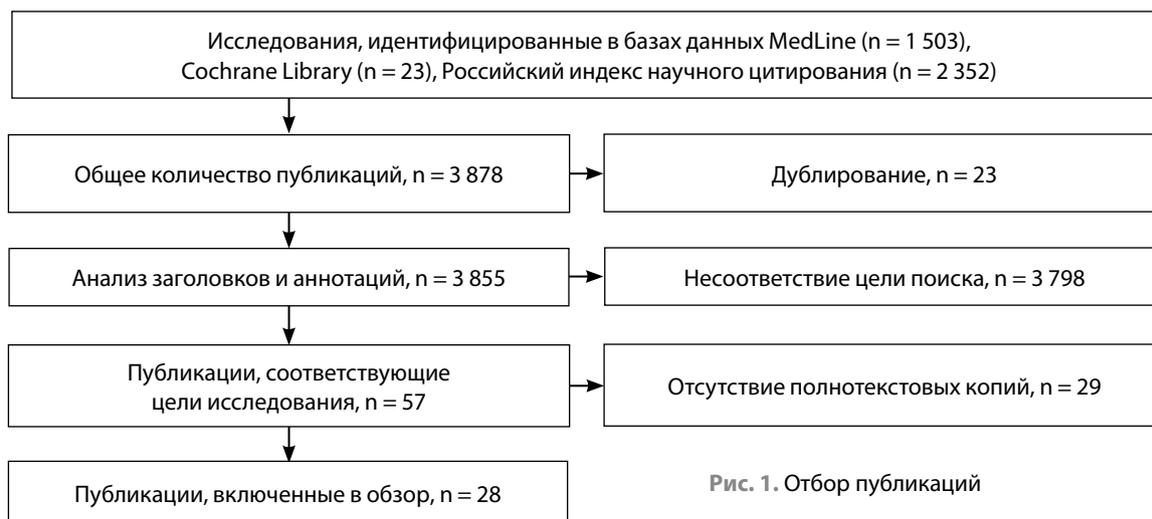


Рис. 1. Отбор публикаций

В некоторых источниках единицы измерения концентрации NO_2 различаются. Ниже приведены формулы для преобразования. В обзоре все показатели представлены как часть на миллион (англ. part per million, ppm).

$1 \text{ ppm NO}_2 = 1\,000 \text{ ppb}$ (англ. part per billion, часть на миллиард) $\approx 1,9 \text{ мг/м}^3 = 1\,900 \text{ мкг/м}^3$.

$1 \text{ мг/м}^3 = 1\,000 \text{ мкг/м}^3 \approx 500 \text{ ppb} = 0,5 \text{ ppm}$.

$1 \text{ ppb} \approx 1,9 \text{ мкг/м}^3 = 0,0019 \text{ мг/м}^3 = 0,001 \text{ ppm}$.

Результаты

В ходе поиска по ключевым словам среди заголовков в библиографических базах данных обнаружили 3 855 статей, из которых выбрали 57 работ, подходящих для анализа. Исключали статьи с недоступными для ознакомления аннотациями, а также написанные на языках, отличных от английского и русского. В итоговую выборку включили 28 исследований.

Для первого раздела работы поиск информации проводили на официальных сайтах Всемирной организации здравоохранения и ведомств, регулирующих охрану окружающей среды в крупнейших странах мира, в том числе среди гигиенических нормативов и государственных стандартов Российской Федерации. Включили 20 таких источников и 2 инструкции к приборам.

Санитарно-гигиенические и экологические нормативы концентрации диоксида азота

Для определения ПДК NO_2 изучили нормативы агентств по защите окружающей среды разных стран и Всемирной организации здравоохранения. Последняя в 2021 г. обновила рекомендации по качеству воздуха, установив нормативы в зависимости от продолжительности воздействия с указанием промежуточных целей для оценки постепенного перехода к желаемым значениям. Среднегодовое значение концентрации NO_2 , которое не рекомендуется превышать, — 10 мкг/м^3 , или $0,005 \text{ ppm}$. Для 24-часового воздействия этот показатель несколько выше — 25 мкг/м^3 ($0,01 \text{ ppm}$) [4]. Для работников промышленных предприятий Международная организация труда (англ. International Labour Organization) выставляет максимальное значение

Табл. 1. Предельно допустимые концентрации диоксида азота (ppm) для трех уровней воздействия на организм человека, по данным Агентства по охране окружающей среды США, 2023 г.

Уровень воздействия (Acute Exposure Guideline Level)	Длительность воздействия, мин				
	10	30	60	240	480
AEGL 1	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
AEGL 2	20	15	12	8,2	6,7
AEGL 3	34	25	20	14	11

для 15-минутного воздействия (англ. time-weighted average, аналог ПДК рабочей зоны) $0,2 \text{ ppm}^1$.

Агентство по охране окружающей среды США (англ. Environmental Protection Agency, EPA) в 2012 г. приняло следующие нормативы: при воздействии в течение 1 ч — $0,1 \text{ ppm}$, среднегодовая норма — $0,05 \text{ ppm}^2$. При этом концентрации в воздухе рабочей зоны, обновленные в 2023 г., допускают иные значения (табл. 1). Они подразделяются на 3 уровня (англ. Acute Exposure Guideline Levels, AEGL) в зависимости от степени влияния на здоровье³. Первый уровень (AEGL 1) — это концентрация вещества в воздухе, при которой население, включая восприимчивых людей (дети, пожилые, лица с бронхиальной астмой), может испытывать заметный дискомфорт, раздражение или другие малозначимые эффекты. Однако эти эффекты являются обратимыми и разрешаются после прекращения воздействия агента. Второй уровень (AEGL 2) определяет концентрацию вещества в воздухе, при превышении которой у населения в целом, включая восприимчивых лиц, могут возникать необратимые или другие серьезные и долговременные неблагоприятные последствия для здоровья. Третий уровень (AEGL 3) — это концентрация агента в воздухе, при превышении которой прогнозируется возникновение опасных для жизни последствий или смерти как в общей популяции, так и среди восприимчивых лиц.

Управление по охране труда США (англ. Occupational Safety and Health Administration)

¹ International Chemical Safety Cards. International Labour Organization. Available from: <https://www.ilo.org/publications/international-chemical-safety-cards> (accessed 23.01.2024).

² NAAQS Table. United States Environmental Protection Agency. Available from: <https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants/naaqs-table> (accessed 23.01.2024).

³ Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs). Office of Response and Restoration. Available from: <https://response.restoration.noaa.gov/oil-and-chemical-spills/chemical-spills/resources/acute-exposure-guideline-levels-aegls.html> (accessed 23.01.2024).

установило ПДК NO₂ в воздухе рабочей зоны для производственных работ 9 мг/м³, или 5 ppm⁴. Американская ассоциация государственных промышленных гигиенистов (англ. American Conference of Governmental Industrial Hygienists) в 2011 г. рекомендовала более безопасный уровень 15-минутного воздействия — 0,2 ppm⁵. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (англ. Centers for Disease Control and Prevention) постановили, что смертельно опасным является разовое воздействие в концентрации 20 ppm, а предельно допустимым в течение 15 мин (аналог ПДК рабочей зоны) — 1 ppm⁶.

Согласно нормам Европейского агентства по окружающей среде (англ. European Environment Agency) 2014 г., однократно измеренная среднесуточная предельная концентрация NO₂ как индикатор качества воздуха в течение года не должна превышать 40 мкг/м³ (0,02 ppm), при измерении в течение 1 ч — 200 мкг/м³ (0,1 ppm)⁷. В пределах рабочей зоны разовая концентрация при коротком воздействии (англ. short-term exposure limit) составляет 1 ppm, а среднесуточная концентрация при длительном воздействии (англ. time-weighted average) — 0,5 ppm (данные 2021 г.)⁸. В Управлении по охране труда Великобритании (англ. Health and

Safety Executive) и Институте безопасности и гигиены труда Федерального управления социального страхования Германии рекомендуют придерживаться этих же значений⁹.

В Австралии в 1999 г. были установлены следующие стандарты качества атмосферного воздуха для NO₂: среднечасовой максимум 0,12 ppm, среднегодовой максимум 0,03 ppm¹⁰. ПДК рабочей зоны при длительном воздействии 3 ppm, при краткосрочном (до 15 мин) — 5 ppm¹¹. Рекомендации по безопасности воздуха окружающей среды в Новой Зеландии соответствуют критериям Всемирной организации здравоохранения, а ПДК рабочей зоны составляет 0,2 ppm¹².

В Индии безопасные показатели качества воздуха идентичны австралийским: 3 ppm NO₂ при длительном воздействии (8 ч) и 5 ppm при 15-минутном воздействии¹³. Нормативы в сфере охраны труда при поиске в общедоступных источниках установить не удалось.

В Японии среднегодовое значение NO₂ не должно превышать 0,06 ppm¹⁴. В Китае допустимая концентрация в воздухе в течение суток составляет 0,07 ppm, а среднее значение в течение года — 0,02 ppm¹⁵. В Бразилии установлен иной стандарт содержания NO₂ в воздухе — 0,03 ppm [5].

⁴ U.S. Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. Available from: <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.1000TABLEZ1> (accessed 23.01.2024).

⁵ Nitrogen dioxide. Globally protecting worker health. Available from: <https://www.acgih.org/nitrogen-dioxide/> (accessed 23.01.2024).

⁶ Nitrogen dioxide. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/10102440.html> (accessed 23.01.2024).

⁷ EU air quality standards. European Commission. Energy, Climate change, Environment. Available from: https://environment.ec.europa.eu/topics/air/air-quality/eu-air-quality-standards_en (accessed 23.01.2024).

⁸ Nitrogen dioxide. European Chemical Agency. Available from: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.030.234> (accessed 23.01.2024).

⁹ EH40/2005 workplace exposure limits (Fourth edition 2020). Health and safety executive. Available from: <https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf> (accessed 23.01.2024); Nitrogen dioxide. Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance. Available from: <https://limitvalue.ifa.dguv.de/> (accessed 23.01.2024).

¹⁰ Oxides of nitrogen. Australian Government. Department of Climate Change, Energy, the Environment and Water. Available from: <https://www.dceew.gov.au/environment/protection/npi/substances/fact-sheets/oxides-nitrogen-0#tabs-5> (accessed 23.01.2024).

¹¹ Nitrogen dioxide. Safe Work Australia. Available from: <https://hcis.safeworkaustralia.gov.au/ExposureStandards/Document?exposureStandardID=445> (accessed 23.01.2024).

¹² Nitrogen dioxide concentrations. Environmental Health Intelligence New Zealand. 2022:1-7. Available from: <https://www.ehinz.ac.nz/indicators/air-quality/other-air-pollutants/> (accessed 23.01.2024); Nitrogen dioxide. Worksafe New Zealand. Available from: <https://www.worksafe.govt.nz/topic-and-industry/monitoring/workplace-exposure-standards-and-biological-exposure-indices/all-substances/view/nitrogen-dioxide> (accessed 23.01.2024).

¹³ Permissible levels of certain chemical substances in work environment. In: Model rules under the factories act, 1948. Directorate General Factory Advice Service & Labour Institutes. Government of India. Ministry of Labour & Employment. Available from: <https://dgfasli.gov.in/> (accessed 15.10.2023).

¹⁴ Environmental quality standards in Japan — Air quality. Government of Japan. Ministry of Environment. Available from: <https://www.env.go.jp/en/air/aq/aq.html> (accessed 23.01.2024).

¹⁵ China: Air quality standards. Transport policy. Available from: <https://www.transportpolicy.net/standard/china-air-quality-standards/> (accessed 23.01.2024).

Табл. 2. Принятые в различных странах и регионах показатели предельно допустимой концентрации диоксида азота (ppm)

Регион или государство	Короткое воздействие в воздухе рабочей зоны (до 1 ч)	Длительное воздействие в воздухе рабочей зоны (от 1 ч)	Усредненный показатель в атмосферном воздухе
Целевые показатели ВОЗ	0,2	0,01	0,005
США	1	0,1	0,05
Европа	1	0,1	0,02
Великобритания	1	0,1	0,02
Германия	1	0,1	0,02
Австралия	5	3	0,03
Новая Зеландия	0,2	0,01	0,005
Япония	Н/д	Н/д	0,06
Индия	5	3	0,02
Китай	Н/д	0,07	0,02
Бразилия	Н/д	Н/д	0,03
Россия	1	0,2	0,04

Примечание. ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; н/д — нет данных.

В Российской Федерации согласно ГОСТ 12.1.005–88 ПДК рабочей зоны составляет 2 мг/м³ (1 ppm) [6]. Согласно гигиеническим нормативам ГН 2.1.6.3492–17 среднесуточной ПДК NO₂ в атмосферном воздухе является 0,085 мг/м³ (0,04 ppm), а максимальным разовым значением — 0,4 мг/м³ (0,2 ppm) [7].

В табл. 2 приведены все перечисленные выше показатели.

Биологические эффекты диоксида азота, обнаруженные в экспериментах на животных

В 1962 г. Т.Р. Carson и соавт. в исследовании на крысах установили, что токсические эффекты NO₂ зависят как от длительности воздействия, так и от концентрации газа. Например, при однократном воздействии патоморфологические изменения обнаруживали при вдыхании 104 ppm NO₂ в течение 5 мин, при воздействии в течение 15 мин повреждающей была концентрация 65 ppm, а при ингаляции в течение часа изменения легочной паренхимы вызывали 28 ppm диоксида азота [8].

В 1968 г. С.Н. Нине и соавт. в экспериментах на крысах, мышах, морских свинках, кроликах и собаках (общее количество испытуемых 126) исследовали влияние NO₂ на легочную паренхиму. Экспозицию NO₂ осуществляли в концентрации от 5 до 250 ppm в течение 5–1 440 мин. Воздействие в дозе менее 10 ppm приводило к минимальным патоморфологическим изменениям. Смертельным было воздействие в концентрации 75 ppm в течение 60–480 мин

и в концентрации 100 ppm в течение 30–120 мин. При воздействии NO₂ в дозе более 200 ppm выживали единичные испытуемые. В целом патоморфологические признаки повреждения обнаруживались при воздействии более 40 ppm NO₂, хотя имелись различия в зависимости от вида животного (более восприимчивы морские свинки, устойчивы — кролики и собаки). Выживаемость снижалась при концентрации NO₂ более 200 ppm. Критическим являлось воздействие в течение хотя бы 8 ч 50 ppm NO₂, причем 80 % смертей наступало в течение 24 ч от начала ингаляции. Причинами гибели животных были асфиксия вследствие отека или спазма голосовых связок, отек легких, бронхолит и пневмония. При этом кратковременное воздействие высоких концентраций NO₂ вызывало более яркие изменения в легочной паренхиме, чем длительное влияние малых концентраций [9].

С. Hugod в исследовании 1979 г. также рассматривал более выраженные механизмы адаптации у кроликов как причину их меньшей восприимчивости к NO₂ (10 ppm NO + 3,6 ppm NO₂ в течение 6 дней). Так как новые данные не отличались от результатов предыдущих работ автора (в исследовании 1978 г. была использована ингаляция 5 ppm только NO), он предположил, что адаптивные процессы легче иницируют репарацию в легких при высоком уровне вредного газа, чем при низком. Также выдвигалась теория о меньшей восприимчивости кроликов и других крупных животных к оксидам азота

в целом, так как в опытах на мышах и крысах повреждения на морфологическом уровне были выражены ярче [10].

В 1976 г. E. Goldstein и соавт. изучали внутри- и внелегочное распределение вдыхаемого NO_2 , подвергая макак-резус воздействию воздушных смесей, содержащих NO_2 (от 0,30 до 0,91 ppm) и меченых индикаторами, которые содержали диоксид азота-13 ($^{13}\text{NO}_2$). Результаты показали, что 50–60% вдыхаемого загрязняющего вещества приматы удерживали во время спокойного дыхания. После абсорбции NO_2 его химические промежуточные продукты оставались в легких в течение длительного времени после прекращения воздействия, а распространение загрязнителя или его производных во внелегочные регионы происходило через кровоток. Степень повреждения тканей зависела от чувствительности бронхиальных и альвеолярных клеток к образующейся азотной кислоте. Хотя данные по отдельным легочным клеткам недоступны, авторы предположили, что все клеточные компоненты легких — мерцательный эпителий, бокаловидные клетки, альвеолярные клетки и макрофаги — могут быть повреждены при контакте с сильной кислотой. Поскольку клетки в легких покрыты увлажненным слоем, различающимся по толщине и химическому составу, концентрации азотной кислоты, контактирующей с клетками в различных областях легких, зависят от нейтрализующей способности этой поверхности. По мнению авторов, клетки, выстилающие мелкие дыхательные пути и альвеолы, могут быть более чувствительны к NO_2 , чем клетки, выстилающие бронхи. Косвенные данные указывали на вероятную реакцию NO_2 с водой в носоглотке и легких с образованием азотной и азотистой кислот. Эти эксперименты показывают, что у приматов кратковременное воздействие низких концентраций NO_2 приводит к равномерной скорости поглощения загрязняющих веществ и удержанию загрязняющего вещества или его производных в легких в течение длительного времени после воздействия [11].

M. Nan и соавт. в 2013 г. изучали влияние NO_2 на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) крыс. Три группы животных по 6 особей подвергали воздействию 2,5, 5 и 10 ppm по 6 ч в сутки на протяжении 7 дней. После аутопсии измеряли повреждения ДНК методом ДНК-комет по Оливе (Olive). Результаты показали, что ингаляция NO_2 имеет дозозависимый эффект. Повреждения ДНК возникают в клетках сердца, легких, печени, почек, селезенки и головного мозга, причем чем больше доза NO_2 и длительность воздействия, тем более выражен эффект [12].

Таким образом, различные виды животных по-разному реагируют на экспозицию NO_2 , что не позволяет достоверно экстраполировать результаты этих работ на человека. Однако несомненно прямое влияние длительности и концентрации действия газа на выраженность патологических изменений.

Исследования воздействия диоксида азота на организм человека

Исследования воздействия NO_2 на организм человека проводятся более 70 лет. За это время собраны данные о влиянии газа на дыхательную систему, сердце и сосуды, канцерогенез, продолжительность жизни, о воздействии на плод. На основе множества исследований составляются региональные и государственные нормативы ПДК NO_2 в атмосферном воздухе и на рабочих местах. Однако нет достоверных рекомендаций, касающихся ингаляционной терапии монооксидом азота.

В обзоре 2009 г. T.W. Hesterberg и соавт. изучили 50 экспериментальных работ с участием добровольцев о токсичности NO_2 [13]. По их заключению, у здоровых людей, подвергшихся воздействию NO_2 в концентрации ниже 1 ppm, не наблюдается воспаления легких; при вдыхании концентрации 2 ppm в течение 4 ч количество нейтрофилов и цитокинов в жидкости лаважа легких может увеличиваться, но эти изменения не обязательно коррелируют со значительными или устойчивыми изменениями функции легких; нет убедительных доказательств того, что концентрация NO_2 ниже 2 ppm повышает восприимчивость к вирусной инфекции; у лиц с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких NO_2 -индуцированное воспаление легких не возникает при вдыхании 0,6 ppm, хотя одна исследовательская группа сообщила об усилении проводимых процессов при 0,26 ppm [14].

Что касается NO_2 -индуцированной гиперреактивности дыхательных путей, исследования ответов на NO_2 после воздействия специфических или неспецифических раздражителей дыхательных путей (например амброзии) показали, что на лиц с астмой NO_2 не влияет в концентрациях ниже 0,6 ppm [15]. В то же время некоторые авторы сообщали о реакции на уровне всего 0,2 ppm в течение 2 ч после провокации метахолином [16]. И, наконец, для внелегочных эффектов (например изменения химического состава крови) обычно требуются концентрации NO_2 выше 1–2 ppm. Основываясь на этих данных, T.W. Hesterberg и соавт. заключили, что целесообразно установить ПДК для одночасового воздействия на уровне 0,2–0,6 ppm [13].

В 1999 г. M.L. Phillips и соавт. оценивали влияние NO_2 , образующегося при использовании устройств для подачи NO из баллонов, на персонал отделений реанимации и интенсивной терапии (респираторных терапевтов и медсестер). За 900 ч терапии у 6 пациентов никто из персонала не подвергся дозам NO и NO_2 , превышающим максимально допустимые в США. Причем этот факт был справедлив как при кратковременном воздействии, так и при длительном [17].

Пороговые значения диоксида азота в клинических исследованиях безопасности и эффективности ингаляционной терапии оксидом азота

Не все из изученных нами исследований по применению iNO для лечения патологических состояний и заболеваний у разных групп пациентов включали параметры безопасности и выявленные побочные явления, что затрудняло сбор информации. Лишь некоторые авторы отмечали, что проводили мониторинг NO_2 , и еще меньшее число исследователей указывали принятые в их работах пороговые значения NO_2 , частоту случаев превышения допустимых значений его содержания и максимальные зарегистрированные концентрации. Приведем пороговые уровни NO_2 при ингаляционной терапии NO , которые применяют в различных научных центрах.

Первые работы по безопасности ингаляционной терапии NO проводились у новорожденных. L. Foubert и соавт. в 1992 г. определили временные интервалы достижения предельной концентрации NO_2 5 ppm у этой категории пациентов [18]. В 1995 г. C.G. Frostell и соавт. представили данные о токсичности NO_2 у новорожденных при ингаляционной терапии NO , указав на изменения в метаболизме поверхностно-активных веществ, дисфункцию эпителия и воспаление. Максимально допустимой концентрацией NO_2 авторы считали 5 ppm [19].

С учетом возможных токсических эффектов в 1995 г. в стандарт ингаляционной терапии NO у новорожденных ввели обязательный мониторинг NO и NO_2 , однако вопрос предельной концентрации NO_2 оставался открытым. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности терапии NO у новорожденных, выполненном в 1998 г., D. Davidson и соавт. определили ПДК NO_2 равной 3 ppm [20].

В 2012 г. были опубликованы данные о первой фазе клинических исследований iNO для применения у пациентов с муковисцидозом. Авторы осуществляли мониторинг газовой смеси при ис-

пытании на 10 здоровых добровольцах. Придерживались следующих целевых параметров: NO 160 ppm, NO_2 не более 5 ppm, фракция кислорода (FiO_2) 21–25 %. Ингаляцию проводили по 30 мин 5 раз в сутки в течение 5 дней. По результатам испытаний, среди 750 измерений средний уровень NO_2 составил 2,32 ppm, а максимальная концентрация — 2,8 ppm [21].

В 2017–2018 гг. в многоцентровом рандомизированном проспективном клиническом испытании эффектов iNO при остром бронхолите у новорожденных и детей до 12 мес. было рассмотрено 69 пациентов. В группу исследования вошли 34 ребенка. Критическим уровнем NO_2 была концентрация 5 ppm. Пациенты получали 160 ppm iNO в течение 30 мин 5 раз в сутки с респираторной поддержкой 40% O_2 . Лишь в 1 из 343 измерений было зарегистрировано превышение критической концентрации до 5,6 ppm. Авторы связали этот случай с технической неполадкой, так как другие измерения у данного пациента при тех же параметрах терапии не сопровождалось превышением значения 5 ppm [22].

В 2020 г. iNO как спасительную терапию использовали у 5 детей с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Ингаляцию проводили в концентрации 160 ppm в течение 30 мин дважды в сутки на фоне кислородной поддержки с FiO_2 до 30 %. У всех пациентов сохранялся уровень NO_2 менее 2 ppm [23].

В исследовании 2021 г. у взрослых пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, применяли iNO в концентрации 160 ppm в течение 30 мин дважды в день. В исследовании участвовали 29 больных, получавших неинвазивную респираторную поддержку с FiO_2 до 30 %. В среднем каждому пациенту провели 6 ингаляций NO . Средний зарегистрированный уровень NO_2 составил 1,1 ppm, максимальный — 1,47 ppm [24].

В 2022 г. C. Fung и соавт. изучали влияние iNO на церебральный кровоток и лечение вазоспазма у лиц с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Ингаляционный NO подавали 7 пациентам в постепенно нарастающей концентрации (1, 2, 5, 12, 25, 40 ppm), достигая целевого уровня 40 ppm и повышения парциального давления кислорода в головном мозге (PtiO_2), затем так же ступенчато снижали. Медиана продолжительности терапии составила 23 ч. Ингаляцию NO прекращали при превышении концентрации NO_2 0,5 ppm, но таких случаев не отметили. Однако авторы не приводят средние и максимальные показатели NO_2 , зарегистрированные в ходе терапии [25].

Табл. 3. Критические уровни диоксида азота в клинических исследованиях эффективности ингаляционной терапии оксидом азота

Авторы, год	Количество пациентов	FiO ₂ , %	iNO, ppm	Режим терапии iNO	Предельный/пороговый уровень NO ₂ , ppm	Число превысивший ПДК NO ₂
C. Miller и соавт., 2012 [21]	10	21–25	160	30 мин 5 раз/сут.	5	0
A. Goldbart и соавт., 2020 [22]	34	40	160	30 мин 5 раз/сут.	5	1
S.B. Wiegand и соавт., 2020 [23]	5	30	160	30 мин 2 раза/сут.	2	0
B. Safaee Fakhr и соавт., 2021 [24]	29	30	160	30 мин 2 раза/сут.	1,47	0
C. Fung и соавт., 2022 [25]	7	Н/д	40	Непрерывно 5 сут.	0,5	0
C. Valsecchi и соавт., 2022 [26]	20	21–32	170–200	30 мин 2 раза/сут.	2,5	0
R. Di Fenza и соавт., 2023 [27]	94	51,5	80→40	Непрерывно 48 ч	3	1
E. Matsugi и соавт., 2023 [28]	1 340 (дети)/ 1 431 (взрослые)	Н/д	10–20/ 20–40	Непрерывно 7 сут.	0,5	0
И.В. Кравченко и соавт., 2024 [29]	66	21–80	80	В течение операции и 6 ч после нее	3	0

Примечание. FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; iNO — ингаляционный оксид азота; NO₂ — диоксид азота; ПДК — предельно допустимая концентрация; н/д — нет данных.

C. Valsecchi и соавт. ретроспективно оценивали эффекты iNO в группе пациенток с COVID-19 на различных сроках беременности (2-й и 3-й триместры). В группе исследования было 20 больных. Ингаляционную терапию проводили в дозах 170–200 ppm по 30 мин дважды в сутки. Пациентки получали респираторную поддержку O₂ или различные типы аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с FiO₂ 21–32 %. Показатели NO₂ составляли не более 1,8 ppm (1,14–2,50 ppm). Таким образом, ни у одной больной не был превышен предельно допустимый уровень [26].

В многоцентровом исследовании iNO у пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, ассоциированной с COVID-19 (фаза II), проводили ингаляцию NO в концентрации 80 ppm в течение 48 ч, затем дозу снижали до 40 ppm и продолжали терапию до разрешения гипоксемии (пока индекс рO₂/FiO₂ не становился более 300 мм рт. ст.). Группа исследования включала 94 пациента (среднее значение FiO₂ до начала терапии NO — 51,5 %). Нежелательный эффект в виде превышения концентрации NO₂ 3 ppm отметили только у одного больного в группе исследования, причем при снижении концентрации подаваемого iNO до 40 ppm показатель NO₂ нормализовался [27].

E. Matsugi и соавт. изучали действие iNO в периоперационном периоде у пациентов после кардиохирургических вмешательств. В исследование включили 1 340 больных в возрасте до 15 лет и 1 431 пациента старше 15 лет. Ингаляцию NO проводили в диапазоне доз 10–20 ppm у детей и 20–40 ppm у взрослых до тех пор, пока показатели гемодинамики и оксигенации не приходили к норме, что в среднем потребовало 7 дней. Превышений порогового уровня NO₂ 0,5 ppm не зарегистрировали [28].

И.В. Кравченко и соавт. в проспективном рандомизированном исследовании оценивали эффективность NO в профилактике респираторных осложнений после кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением в группах пациентов повышенного риска. Доставку NO ингаляционным путем осуществляли до и после искусственного кровообращения и в течение 6 ч после операции. Целевая концентрация iNO составляла 80 ppm, а обозначенная авторами ПДК NO₂ — 3 ppm. В группу исследования включили 66 пациентов. Ни у одного больного не был превышен установленный пороговый уровень диоксида азота [29].

Таким образом, в исследованиях iNO не определен единый предельно допустимый уровень NO₂. В рассмотренных публикациях он находился

в пределах от 0,5 до 5 ppm. Критический уровень NO_2 в работах устанавливается в зависимости от концентрации NO и продолжительности воздействия (табл. 3). При этом авторы избегают высоких концентраций O_2 в ходе терапии.

Факторы, определяющие содержание диоксида азота при ингаляционной терапии оксидом азота

В 1992 г. L. Foubert и соавт. установили, что при терапевтических концентрациях iNO скорость образования NO_2 достаточно высока. Для достижения 5 ppm (ПДК, установленная Центрами по контролю и профилактике заболеваний США на момент проведения исследования) при воздействии 20 ppm NO в смеси со 100% O_2 достаточно 12 мин, а в смеси с воздухом — 1 ч. При этом в концентрациях выше 40 ppm скорость образования NO_2 резко возрастала. Поэтому авторы рекомендовали избегать превышения концентрации NO и O_2 , а также снизить время контакта этих газов, чтобы минимизировать образование NO_2 [18].

Подобное исследование, но с моделью дыхательного контура для новорожденных, провели в 1993 г. M. Bouchet и соавт. Время достижения концентрации NO_2 5 ppm оказалось в 2–5 раз меньше, чем в работе L. Foubert и соавт. Ученые предположили, что это может быть связано с использованием иного газового анализатора для NO и NO_2 , и заключили, что при концентрации iNO более 50 ppm необходимо иметь настороженность в отношении концентрации NO_2 [30].

В 1994 г. O.I. Miller и соавт. в эксперименте опровергли данные L. Foubert и соавт. При ингаляции NO в силиконовый резервный мешок ИВЛ объемом 50 мл по полузакрытому контуру (объем контура 150 мл, объем резервуара 120 мл) выполняли мониторинг содержания NO_2 в газовой смеси хемилюминесцентным методом в 3 точках контура: в инспираторной части дистальнее увлажнителя, экспираторной части и непосредственно у коннектора эндотрахеальной трубки. В дыхательный контур подавали 21% и 90% O_2 с потоком 10 л/мин и NO (сначала проксимальнее, затем дистальнее увлажнителя). Затем 20–40 ppm NO подавали в контур 8 детям с потоком 5, 10 и 20 л/мин. Установили, что концентрация NO_2 не зависит от соотношения вдоха к выдоху и потока свежего газа, а наиболее точным является измерение в наиболее приближенной к пациенту точке контура. При ингаляции атмосферного воздуха концентрация NO_2 не превышала 5 ppm. Введение NO в дыхательный контур в точке перед увлаж-

нителем приводило к повышению измеренного NO_2 на 2 %. Пик концентрации NO_2 приходился на подачу 70–80 ppm iNO в смеси с 90% O_2 [31].

В 1994 г. K. Miyamoto и соавт. изучили влияние влажности и температуры на образование NO_2 при ингаляционной терапии NO . Исследовали 4 пробы: 20 и 40 ppm NO в смеси с 21% и 97% O_2 в сухих условиях. Затем смесь газов пропускали через теплую воду до относительной влажности 40 или 90 % при температуре 25 или 37 °C и собирали в мешок для отбора проб из поливинилфторида. Авторы сделали вывод, что концентрация O_2 явно влияла на скорость образования NO_2 из NO , но воздействие влажности было незначительным. Образование NO_2 происходит быстрее, когда температура ниже, но это не исключает того, что концентрации NO должны быть как можно меньше, а время его контакта с O_2 по возможности минимальным [32].

В 1999 г. G.M. Sokol и соавт. вывели формулу, которая позволяла рассчитать скорость образования NO_2 в контуре детского респиратора при условии ингаляции 80 ppm NO и 90% O_2 . По этой формуле при неизменной концентрации NO и O_2 можно предсказать количество образующегося NO_2 , которое зависит от времени контакта двух газов [33].

В 2024 г. А.Е. Баутин и соавт. опубликовали результаты исследования, выполненного на экспериментальном стенде, включавшем аппарат ИВЛ с моделью легкого, к дыхательному контуру которого подключили устройство для синтеза NO из атмосферного воздуха «Тианокс» (ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ», Саров, Россия). Всего провели 360 измерений содержания NO_2 при 72 различных комбинациях концентраций NO и O_2 . За безопасное содержание NO_2 приняли уровень менее 2 ppm. Установили, что в случаях ингаляционной терапии «Тианоксом» при любых концентрациях NO (10–80 ppm) безопасно содержание O_2 во вдыхаемой смеси от 21 до 30 %. При любых используемых концентрациях O_2 во вдыхаемой смеси (21–100 %) безопасно применение iNO в концентрации менее 50 ppm [34].

Рекомендации по концентрации диоксида азота в инструкциях к аппаратам для ингаляционной терапии монооксидом азота

В инструкции к аппарату доставки NO INOMAX (INO Therapeutics, Бриджуотер, США) указано, что при подключении аппарата в контур ИВЛ для большей точности рекомендуется измерять оксиды азота на расстоянии 30 см от Y-образного тройника, подключенного к пациенту. Производитель не рекомендует в ходе ингаляционной терапии превышать

концентрацию NO_2 1 ppm, но допускает кратковременное воздействие 1,5 ppm. В целом инструкция соответствует нормативам Центров по контролю и профилактике заболеваний США по содержанию NO_2 в воздухе рабочих зон¹⁶.

Y. Liu и соавт. разработали аппарат для терапии iNO в домашних условиях и в испытаниях на поросятах показали безопасность устройства в отношении NO_2 . Авторы установили, что при подаче NO в концентрации 0–100 ppm содержание NO_2 не превышало рекомендуемый Центрами по контролю и профилактике заболеваний США уровень 1 ppm [35].

Разработанные в США аппараты электрохимического синтеза NO из атмосферного воздуха и химического синтеза из NO_2 в присутствии аскорбиновой кислоты также соответствуют общепринятым стандартам, не допуская превышения концентрации NO_2 1 ppm за счет прохождения смеси газов через сорбент — гидроксид кальция [36].

Аппарат «Тианокс», разработанный для длительной ингаляционной терапии NO, имеет встроенный в контур абсорбент для очистки подаваемой газовой смеси от NO_2 , а также функцию автоматического отключения при обнаружении газоанализатором концентрации NO_2 выше порогового значения, которое настраивается вручную. Производители рекомендуют придерживаться уровня 2 ppm в качестве максимально допустимого¹⁷.

Обсуждение

Вопрос безопасной концентрации NO_2 при проведении ингаляционной терапии NO остается открытым. По нашему мнению, стандарты должны быть обновлены и адаптированы с учетом того, что пациенты могут вдыхать газ круглосуточно длительное время, вплоть до нескольких недель. Зачастую сложно заранее предсказать период, в течение которого больной будет нуждаться в терапии iNO.

Исследователи устанавливают разные пороговые значения NO_2 для различных режимов терапии и патологических состояний. Вероятно, это связано с тем, что отсутствуют как стандартные подходы к терапии iNO и общепринятые рекомендации по концентрации газа и длительности его ингаляции, так и единые критерии безопасности такой терапии.

Мы обнаружили лишь один обзор, посвященный воздействию на человека NO_2 , образующегося в ходе ингаляционной терапии NO. P.C. Petit и со-

авт. изучили литературу по патофизиологическим эффектам NO_2 в разных концентрациях на животных и человека, уделив особое внимание легочным и внутриклеточным эффектам [37]. Заключение авторов о том, что в будущем устройства по доставке iNO должны минимизировать вероятность попадания высоких доз NO_2 в организм человека, особенно в группе новорожденных, согласуется с результатами нашего обзора.

С учетом данных анализа санитарно-гигиенических и токсикологических норм, результатов экспериментальных и клинических исследований и собственных наблюдений мы предлагаем при ингаляционной терапии NO придерживаться следующих позиций.

1. При ингаляционной терапии NO обязателен непрерывный мониторинг концентраций вдыхаемых моно- и диоксида азота.
2. Мониторинг необходимо проводить в магистрале вдоха путем отбора проб на газоанализ, максимально близко к дыхательным путям пациента (как при самостоятельном дыхании, так и при искусственной вентиляции легких).
3. Максимально допустимая концентрация NO_2 во вдыхаемой смеси должна быть ограничена следующими значениями: при длительности ингаляции NO не более 1 ч — 5 ppm; при продолжительности ингаляции NO не более 24 ч — 2 ppm; при длительности ингаляционной терапии NO более 24 ч — 1 ppm. В случае проведения высокочастотной ИВЛ в связи с высоким потоком кислородно-воздушной системы в контуре допустимую концентрацию NO_2 во вдыхаемой смеси следует ограничить уровнем 2 ppm (табл. 4).

Табл. 4. Рекомендуемая предельно допустимая концентрация диоксида азота (ppm) при ингаляционной терапии монооксидом азота

Режим терапии ингаляционным оксидом азота	Значение
Ингаляция до 1 ч	5
Ингаляция до 24 ч или высокочастотная искусственная вентиляция легких у новорожденных	2
Ингаляция более 24 ч	1

¹⁶ INOMax DSIR. Operation Manual (800 ppm INOMAX (nitric oxide) for inhalation). Ikaria, Inc.; 2012.

¹⁷ Аппарат для терапии оксидом азота АИТ-NO-01. Руководство по эксплуатации. Саров: РФЯЦ-ВНИИЭФ, 2017.

4. В случае превышения максимально допустимой концентрации NO₂ необходимо прекратить ингаляционную терапию NO и заполнить дыхательный контур чистым O₂ до полного вымывания NO₂. При невозможности остановки ингаляционной терапии NO по причине нестабильного состояния пациента следует провести ступенчатое снижение концентрации NO в 2 раза под контролем показателей гемодинамики и газообмена.
5. Требуется особая осторожность при терапии iNO у лиц с бронхообструктивным синдромом, так как NO₂ может провоцировать бронхоконстрикцию.

Ограничения

Обзор включает большое количество разнородных источников, многие из которых либо не подразумевали использование принципов доказательной медицины (экспериментальные работы, нормативные документы), либо применяли их не полноценно. Ни в одной работе авторы не ставили целью установить или сравнить безопасные уровни NO₂ в ходе терапии iNO. Режимы терапии iNO варьировали у разных исследовательских групп: использовались как кратковременная терапия в больших дозах, так и длительное воздействие NO в малых концентрациях. В связи с отсутствием единых стандартов авторы ссылались на разные нормативные документы, выбирая ПДК NO₂ для своих исследований.

Заключение

Проблема ПДК NO₂ при ингаляционной терапии NO остается нерешенной. В обзоре изучены доступные публикации и предложены критерии безопасности ингаляционной терапии NO. Предлагается ограничить концентрацию NO₂ в дыхательной смеси уровнем 1–5 ppm в зависимости от продолжительности ингаляционной терапии NO. Однако требуется проведение стандартизированных исследований на больших выборках пациентов с целью разработки рекомендаций для различных режимов терапии ингаляционным монооксидом азота.

Список литературы / References

1. Ghadimi K., Cappiello J.L., Wright M.C., Levy J.H., Bryner B.S., DeVore A.D., Schroder J.N., Patel C.B., Rajagopal S., Shah S.H., Milano C.A.; INSPIRE-FLO Investigators. Inhaled epoprostenol compared with nitric oxide for right ventricular support after major cardiac surgery. *Circulation*. 2023;148(17):1316-1329. PMID: 37401479; PMCID: PMC10615678. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062464>
2. Redaelli S., Pozzi M., Giani M., Magliocca A., Fumagalli R., Foti G., Berra L., Rezoagli E. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome subsets: rationale and clinical applications. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2023;36(3):112-126. PMID: 37083488; PMCID: PMC10402704. <https://doi.org/10.1089/jamp.2022.0058>
3. Faustini A., Rapp R., Forastiere F. Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies. *Eur Respir J*. 2014;44(3):744-753. PMID: 24558178. <https://doi.org/10.1183/09031936.00114713>
4. WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM 2.5 and PM 10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization Publ.; 2021. Pp. 111-125.
5. da Rocha F.O.C., Barbosa J.L., Campos V.P., Alves R.S. Nitrogen oxides levels in the atmosphere of different Brazilian urban centers, by passive sampling. *J Braz Chem Soc*. 2022;33(2):143-156. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20210131>
6. ГОСТ 12.1.005–88. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны: утв. и введен в действие Постановлением Госстандарта СССР от 29.09.1988 № 3388 (ред. от 20.06.2000).
GOST 12.1.005–88. Interstate standard. Occupational safety standards system. General sanitary and hygienic requirements for working zone air. Approved and put into effect by Resolution of the USSR State Standard of 29.09.1988 no. 3388 (as amended on 20.06.2000). (In Russ.)
7. Предельно допустимые концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений: гигиенические нормативы ГН 2.1.6.3492-17 (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации 31.05.2018 № 37). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2019. 55 с.
Maximum permissible concentrations of pollutants in the atmospheric air of urban and rural settlements: hygienic standards ГН 2.1.6.3492-17 (approved by the resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 31.05.2018 no. 37). Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare Publ.; 2019. 55 p. (In Russ.)
8. Carson T.R., Rosenholtz M.S., Wilinski F.T., Weeks M.H. The responses of animals inhaling nitrogen dioxide for single, short-term exposures. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1962;23:457-462. PMID: 14018928. <https://doi.org/10.1080/00028896209342900>
9. Hine C.H., Meyers F.H., Wright R.W., Dewey M.L. Pulmonary changes in animals exposed to nitrogen dioxide. *Proc West Pharmacol Soc*. 1964;7:19-22. PMID: 14185232.
10. Hugod C. Effect of exposure to 43 ppm nitric oxide and 3.6 ppm nitrogen dioxide on rabbit lung. A light and electron microscopic study. *Int Arch Occup Environ Health*. 1979;42(3-4):159-167. PMID: 422258. <https://doi.org/10.1007/BF00377770>
11. Goldstein E., Peek N.F., Parks N.J., Hines H.H., Steffey E.P., Tarkington B. Fate and distribution of inhaled nitrogen dioxide in rhesus monkeys. *Am Rev Respir Dis*. 1977;115(3):403-412. PMID: 402875. <https://doi.org/10.1164/arrd.1977.115.3.403>
12. Han M., Guo Z., Li G., Sang N. Nitrogen dioxide inhalation induces genotoxicity in rats. *Chemosphere*. 2013;90(11):2737-2742. PMID: 23332788. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.11.057>
13. Hesterberg T.W., Bunn W.B., McClellan R.O., Hamade A.K., Long C.M., Valberg P.A. Critical review of the human data on short-term nitrogen dioxide (NO₂) exposures: evidence for

- NO₂ no-effect levels. *Crit Rev Toxicol.* 2009;39(9):743-781. PMID: 19852560. <https://doi.org/10.3109/10408440903294945>
14. Barck C., Sandström T., Lundahl J., Halldén G., Svartengren M., Strand V., Rak S., Bylin G. Ambient level of NO₂ augments the inflammatory response to inhaled allergen in asthmatics. *Respir Med.* 2002;96(11):907-917. PMID: 12418589. <https://doi.org/10.1053/rmed.2002.1374>
 15. Ahmed T., Dougherty R., Sackner M.A. Effect of NO₂ exposure on specific bronchial reactivity in subjects with allergic bronchial asthma [final report]. Contract report no. CR-83/07/BI. Warren: General Motors Research Laboratories, 1983.
 16. Kleinman M.T., Bailey R.M., Linn W.S., Anderson K.R., Whynot J.D., Shamoo D.A., Hackney J.D. Effects of 0.2 ppm nitrogen dioxide on pulmonary function and response to bronchoprovocation in asthmatics. *J Toxicol Environ Health.* 1983;12(4-6):815-826. PMID: 6668625. <https://doi.org/10.1080/15287398309530472>
 17. Phillips M.L., Hall T.A., Sekar K., Tomey J.L. Assessment of medical personnel exposure to nitrogen oxides during inhaled nitric oxide treatment of neonatal and pediatric patients. *Pediatrics.* 1999;104(5 Pt 1):1095-1100. PMID: 10545553. <https://doi.org/10.1542/peds.104.5.1095>
 18. Foubert L., Fleming B., Latimer R., Jonas M., Oduro A., Borland C., Higenbottam T. Safety guidelines for use of nitric oxide. *Lancet.* 1992;339(8809):1615-1616. PMID: 1351591. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91886-d](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91886-d)
 19. Frostell C.G., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide, clinical rationale and applications. *Adv Pharmacol.* 1995;34:439-456. PMID: 8562450. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)61102-3](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)61102-3)
 20. Davidson D., Barefield E.S., Kattwinkel J., Dudell G., Damask M., Straube R., Rhines J., Chang C.T. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics.* 1998;101(3 Pt 1):325-334. PMID: 9480993. <https://doi.org/10.1542/peds.101.3.325>
 21. Miller C., Miller M., McMullin B., Regev G., Serghides L., Kain K., Road J., Av-Gay Y. A phase I clinical study of inhaled nitric oxide in healthy adults. *J Cyst Fibros.* 2012;11(4):324-331. PMID: 22520076. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.01.003>
 22. Goldbart A., Golan-Tripto I., Pillar G., Livnat-Levanon G., Efrati O., Spiegel R., Lubetzky R., Lavie M., Carmon L., Ghaffari A., Nahum A. Inhaled nitric oxide therapy in acute bronchiolitis: a multicenter randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):9605. Erratum in: *Sci Rep.* 2020;10(1):17640. PMID: 32541773; PMCID: PMC7295966. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66433-8>
 23. Wiegand S.B., Safaee Fakhr B., Carroll R.W., Zapol W.M., Kacmarek R.M., Berra L. Rescue treatment with high-dose gaseous nitric oxide in spontaneously breathing patients with severe coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2(11):e0277. PMID: 33225304; PMCID: PMC7671879. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000277>
 24. Safaee Fakhr B., Di Fenza R., Gianni S., Wiegand S.B., Miyazaki Y., Araujo Morais C.C., Gibson L.E., Chang M.G., Mueller A.L., Rodriguez-Lopez J.M., Ackman J.B., Arora P., Scott L.K., Bloch D.B., Zapol W.M., Carroll R.W., Ichinose F., Berra L.; Nitric Oxide Study Investigators. 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. PMID: 34400339; PMCID: PMC8361002. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2021.08.003>
 25. Fung C., Z'Graggen W.J., Jakob S.M., Gralla J., Haenggi M., Rothen H.-U., Mordasini P., Lensch M., Söll N., Terpililli N., Feiler S., Oertel M.F., Raabe A., Plesnila N., Takala J., Beck J. Inhaled nitric oxide treatment for aneurysmal SAH patients with delayed cerebral ischemia. *Front Neurol.* 2022;13:817072. PMID: 35250821; PMCID: PMC8894247. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.817072>
 26. Valsecchi C., Winterton D., Safaee Fakhr B., Collier A.-R.Y., Nozari A., Ortoleva J., Mukerji S., Gibson L.E., Carroll R.W., Shaefi S., Pinciroli R., La Vita C., Ackman J.B., Hohmann E., Arora P., Barth W.H. Jr, Kaimal A., Ichinose F., Berra L.; DELiverly of iNO (DELFiNO) Network Collaborators. High-dose inhaled nitric oxide for the treatment of spontaneously breathing pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Obstet Gynecol.* 2022;140(2):195-203. PMID: 35852269; PMCID: PMC9994457. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000487>
 27. Di Fenza R., Shetty N.S., Gianni S., Parcha V., Giammatteo V., Safaee Fakhr B., Tornberg D., Wall O., Harbut P., Lai P.S., Li J.Z., Paganoni S., Cenci S., Mueller A.L., Houle T.T., Akeju O., Bittner E.A., Bose S., Scott L.K., Carroll R.W., Ichinose F., Hedenstierna M., Arora P., Berra L.; Nitric Oxide Investigators. High-dose inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: a multicenter phase II trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(12):1293-1304. PMID: 37774011; PMCID: PMC10765403. <https://doi.org/10.1164/rccm.202304-0637OC>
 28. Matsugi E., Takashima S., Doteuchi 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 2 817 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>
 29. 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>
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>
 30. Bouchet M., Renaudin M.H., Raveau C., Mercier J.C., Dehan M., Zupan V. Safety requirement for use of inhaled nitric oxide in neonates. *Lancet.* 1993;341(8850):968-969. PMID: 8096310. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91267-p](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91267-p)
 31. Miller O.I., Celermajer D.S., Deanfield J.E., Macrae D.J. Guidelines for the safe administration of inhaled nitric oxide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;70(1):F47-F49. PMID: 8117128; PMCID: PMC1060988. <https://doi.org/10.1136/fn.70.1.f47>

32. Miyamoto K., Aida A., Nishimura M., Nakano T., Kawakami Y., Ohmori Y., Ando S., Ichida T. Effects of humidity and temperature on nitrogen dioxide formation from nitric oxide. *Lancet*. 1994;343(8905):1099-1100. PMID: 7909115. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90210-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90210-0)
33. Sokol G.M., Van Meurs K.P., Wright L.L., Rivera O., Thorn W.J., Chu P.M., Sams R.L. Nitrogen dioxide formation during inhaled nitric oxide therapy. *Clin Chem*. 1999;45(3):382-387. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.3.382>
34. Баутин А.Е., Афанасьева К.Ю., Маричев А.О., Радовский А.М., Барыгин Е.К., Гусенова А.К., Чомахашвили И.Г., Бадалян Н.В., Журавлева М.С., Пожидаева А.М. Влияние состава подаваемой газовой смеси на продукцию диоксида азота в модели ингаляционной терапии оксидом азота (экспериментальное исследование). *Анестезиология и реаниматология*. 2024;(1):23-30. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202401123>
Bautin A.E., Afanasyeva K.Yu., Marichev A.O., Radovskiy A.M., Barygin E.K., Gusenova A.K., Chomakhashvili I.G., Badalyan N.V., Zhuravleva M.S., Pozhidaeva A.M. Impact of inhaled gas compound on nitric dioxide release in a model of nitric oxide inhalation therapy (experimental study). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2024;(1):23-30. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202401123>
35. Liu Y., Zhu Y., Jiang C., Su Z., Yan Y., Feng B., Mao W., Zhang Y., Wang X., Xu Z., Zhang H. An electrochemical nitric oxide generator for in-home inhalation therapy in pulmonary artery hypertension. *BMC Med*. 2022;20(1):481. PMID: 36522645; PMCID: PMC9753075. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02686-6>
36. Gianni S., Carroll R.W., Kacmarek R.M., Berra L. Inhaled nitric oxide delivery systems for mechanically ventilated and nonintubated patients: a review. *Respir Care*. 2021;66(6):1021-1028. PMID: 34039761; PMCID: PMC10408459. <https://doi.org/10.4187/respcare.08856>
37. Petit P.C., Fine D.H., Vásquez G.B., Gamero L., Slaughter M.S., Dasse K.A. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy. *ASAIO J*. 2017;63(1):7-13. PMID: 27556146. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000425>