ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.12-089.168.1

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ОКСИДОМ АЗОТА, СИНТЕЗИРОВАННЫМ ИЗ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА, В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Баутин А. Е.[1], Селемир В. Д.[2, 3], Шафикова А. И.[1], Афанасьева К. Ю.[1], Курскова Е. С.[1], Этин В. Л.[1], Маричев А. О.[1], Ташханов Д. М.[1], Рубинчик В. Е.[1], Кашеринов И. Ю.[1], Морозов К. А.[1], Никифоров В. Г.[1], Бикташева Л. З.[1], Ахимов П. С.[1], Буранов С. Н.[2], Карелин В. И.[2], Ширшин А. С.[2], Валуева Ю. В.[2], Пичугин В. В.[4]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2]Федеральное государственное унитарное предприятие «Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики», Саров, Россия
[3]Саровский физико-технический институт, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”», Саров, Россия
[4]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

Контактная информация:
Баутин Андрей Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: abautin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 21.01.2021 и принята к печати 31.01.2021.

Резюме

Актуальность. Ингаляционный NO является высокоселективным легочным вазодилататором, потенциальные преимущества которого включают снижение сопротивления и давления в легочной артерии без системной артериальной гипотензии, вазодилатацию в хорошо вентилируемых областях легких, быстрое начало действия и достаточно низкую частоту побочных эффектов в терапевтическом диапазоне доз. **Цель исследования**: изучить клиническую эффективность и безопасность применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. **Материалы и методы.** В клиническое исследование с ретроспективным контролем включили 110 пациентов: 55 больных в основной группе (ингаляция оксидом азота, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха с использованием аппарата АИТ-NO-01), 55 пациентов в группе ретроспективного контроля (применение баллонной технологии ингаляции оксида азота). Критерии включения: перенесенная операция на сердце, среднее давление в легочной артерии ($ДЛА_{ср}$) ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. **Результаты.** Через один час ингаляции в основной группе отмечалось снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) на 35 %, снижение $ДЛА_{ср}$ на 16 %; в контрольной группе — снижение ЛСС на 40 %, снижение $ДЛА_{ср}$ на 19 %. Ингаляция NO не оказывала влияния на ге-

модинамику большого круга кровообращения как в основной группе, так и в группе контроля. Медиана продолжительности применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) от момента начала использования аппарата АИТ-NO-01 была равна 7,3 (4,5; 13,8) ч, медиана продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — 23,2 (21,3; 46) ч. В группе ретроспективного контроля медиана продолжительности ИВЛ составила 8,2 (5; 14,1) ч, а срока пребывания в ОРИТ — 24 (22; 45,3) ч. **Заключение.** У пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств терапия оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, позволяет значимо снизить ЛСС и $ДЛА_{ср}$. Не выявлено значимых различий во влиянии на малый круг кровообращения, клиническое течение и риск развития побочных эффектов между методами синтеза оксида азота из атмосферного воздуха и дозирования этого газа из баллонов.

Ключевые слова: давление в легочной артерии, кардиохирургия, легочная гипертензия, легочное сосудистое сопротивление, оксид азота, послеоперационный период.

Для цитирования: Баутин А.Е., Селемир В.Д., Шафикова А.И. и др. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Трансляционная медицина. 2021; 8 (1): 38-50. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-8-1-38-50

EVALUATION OF THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF NITRIC OXIDE SYNTHESIZED FROM ROOM AIR IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF CARDIAC SURGERY

Bautin A. E.[1], Selemir V. D.[2, 3], Shafikova A. I.[1], Afanasyeva K. Yu.[1], Kurskova E. S.[1], Etin V. L.[1], Marichev A. O.[1], Tashkhanov D. M.[1], Rubinchik V. E.[1], Kasherininov I. Yu.[1], Morozov K. A.[1], Nikiforov V. G.[1], Biktasheva L. Z.[1], Akhimov P. S.[1], Buranov S. N.[2], Karelin V. I.[2], Shirshin A. S.[2], Valueva Yu. V.[2], Pichugin V. V.[4]

[1]Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
[2]Russian Federal Nuclear Center «All-Russian Research Institute of Experimental Physics», Sarov, Russia
[3]National Research Nuclear University — MEPhI, Sarov, Russia
[4]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author:
Bautin Andrey E.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: abautin@mail.ru

Received 21 January 2021;
accepted 31 January 2021.

Abstract

Background. Inhaled nitric oxide is a highly selective pulmonary vasodilator, the potential benefits of which include reduced resistance and pressure in the pulmonary artery without systemic arterial hypotension, vasodilation in well-ventilated areas of the lungs, rapid onset of action, and a fairly low incidence of side effects in the therapeutic dose range. **Objective.** To estimate the clinical efficacy and safety of the method for synthesizing nitric oxide from room air in the postoperative period of cardiac surgery. **Design and methods.** A total of 110 patients were enrolled in the study: 55 patients were included in the main group (nitric oxide was synthesized from room air by AIT-NO-01 device), 55 patients were enrolled in the retrospective control group (nitric oxide was inhaled from the balloon). Inclusion criteria were: undergone heart surgery, mean pulmonary artery pressure (PAPm) ≥ 25 mm Hg., pulmonary artery wedge pressure (PAWP) ≤ 15 mm Hg. **Results.** After one hour of nitric oxide inhalation in the main group, there were a 35 % decrease in PVR and a 16 % decrease in PAPm. In the control group, there were a decrease in PVR by 40 % and decrease in PAPm by 19 %. Inhalation of nitric oxide did not affect the systemic circulation hemodynamics both in the main and in the control groups. The median

duration of the mechanical ventilation (MV) was 7.3 (4.5; 13.8) h and the median length of stay (LOS) in the ICU was 23.2 (21.3; 46) h in the main group. In the retrospective control group, the median duration of MV was 8.2 (5; 14.1) h, and the length of ICU stay was 24 (22; 45.3) h; found no differences between the groups. **Conclusion.** Nitric oxide synthesized from room air significantly reduces PVR and PAPm in patients with precapillary pulmonary hypertension after cardiac surgery. There were no significant differences in the effect on a pulmonary circulation, clinical data and side effects between the methods of synthesis of nitric oxide from room air and dosing from balloons.

Key words: cardiac surgery, nitric oxide, postoperative period, pulmonary artery pressure, pulmonary hypertension, pulmonary vascular resistance.

For citation: Bautin AE, Selemir VD, Shafikova AI, et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. Translational medicine. 2021;8(1): 38-50. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-8-1-38-50

Список сокращений: BiPAP — biphasic positive airway pressure, двухфазное положительное давление в дыхательных путях; CPAP — continuous positive airway pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях; $EtCO_2$ — End tidal carbon dioxide, парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха; FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; NO — nitric oxide, оксид азота; NO_2 — nitrogen dioxide, диоксид азота; NYHA — New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; pCO_2 — парциальное давление углекислого газа; ppm — parts per million, миллионная доля; PS — pressure support, поддержка давлением; SaO_2 — насыщение артериальной крови кислородом; SIMV — synchronized intermittent mandatory ventilation, синхронизированная прерывистая принудительная вентиляция; SvO_2 — насыщение кислородом гемоглобина крови из правого предсердия; $АД_{ср}$ — среднее артериальное давление; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ВПС — врожденный порок сердца; ДЗЛА, PAWP — давление заклинивания легочной артерии; $ДЛА_{ср}$, PAPm — среднее давление в легочной артерии; ДО — дыхательный объем; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИК — искусственное кровообращение; ИУО — индекс ударного объема; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛГ — легочная гипертензия; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; МКК — малый круг кровообращения; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ЦВД — центральное венозное давление; ЧД — частота дыхания.

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) является признанным фактором риска неблагоприятного клинического течения и летальности после кардиохирургических операций [1–3].

В соответствии с определением Европейского общества кардиологов, под легочной гипертензией понимают увеличение давления в малом круге кровообращения (МКК), при котором среднее давление в легочной артерии ($ДЛА_{ср}$) составляет не менее 25 мм рт. ст. [4]. По данным рекомендаций Европейского общества кардиологов, выделяют пять клинических групп ЛГ:

I. Легочную артериальную гипертензию (ЛАГ).

II. Легочную гипертензию, обусловленную заболеваниями левых отделов сердца.

III. Легочную гипертензию, ассоциированную с заболеваниями легких и/или гипоксемией.

IV. Хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию.

V. Легочную гипертензию с неясными и/или смешанными механизмами [4]. Для периоперационного периода кардиохирургических вмешательств наиболее актуальны I, II и IV группы ЛГ.

ЛГ I группы характерна для периоперационного периода кардиохирургических вмешательств по поводу врожденных пороков сердца (ВПС) как у детей, так и у взрослых пациентов. Такую легочную гипертензию обозначают как прекапиллярную, поскольку причиной повышения ДЛА является увеличение сопротивления артериального русла МКК.

II группа ЛГ обусловлена патологическими изменениями левых отделов сердца: систолической и/или диастолической дисфункцией левого желу-

дочка (ЛЖ), повреждениями клапанного аппарата сердца. Согласно данным Miller W. et al., у пациентов с фракцией выброса ЛЖ ≤ 40 % частота ЛГ составила 73 % [5]. По данным Leung C. et al., у пациентов с изолированной диастолической недостаточностью ЛЖ (фракция выброса ЛЖ > 50 %) частота ЛГ составила 52,5 % [6]. Частота ЛГ при аортальном стенозе, по данным разных источников, достигает 74 % [7, 8]. По данным Hart S. et al., при катетеризации правых камер сердца у пациентов с митральным стенозом частота ЛГ составила 73 % [8]. В первые послеоперационные сутки легочная гипертензия разрешается у 54 % пациентов, оперированных по поводу пороков клапанного аппарата [9]. В среднем в течение первого года после операции систолическое ДЛА ($ДЛА_{сис}$) снижается на 9 мм рт. ст. [10].

Причиной увеличения давления в МКК при ЛГ II группы является связанное с сердечной недостаточностью или повреждениями клапанов увеличение давления в левом предсердии (ЛП). Гипертензия ЛП приводит к ретроградному росту давления в венозном, капиллярном и артериальном участках МКК. Таким образом, на начальном этапе ЛГ II группы является венозной, посткапиллярной. С течением времени, вследствие длительного повышения давления в МКК, развиваются артериальный вазоспазм, и первоначальная венозная гипертензия приобретает черты артериальной, прекапиллярной. Длительное существование ЛГ у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца может привести к ремоделированию сосудов МКК с формированием необратимой прекапиллярной гипертензии [4, 11].

Периоперационное сопровождение пациентов с ЛГ представляет непростую задачу. Во многом это обусловлено тем, что повышение давления в МКК имеет две причины: посткапиллярную и прекапиллярную. Требуется своевременное и точное определение природы ЛГ, поскольку подходы интенсивной терапии при прекапиллярной и посткапиллярной ЛГ в значительной мере различаются. Анестезиологи-реаниматологи хорошо ориентированы в лечении посткапиллярной (венозной) ЛГ, клинически проявляющейся кардиогенным отеком легких. Назначение нитропрепаратов, диуретиков и, при необходимости, инотропной терапии позволяет эффективно контролировать посткапиллярную ЛГ [11]. Более сложной задачей является интенсивная терапия прекапиллярной ЛГ в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. В этих ситуациях высок риск декомпенсации ЛГ с развитием правожелудочковой недостаточности и кардиогенного шока. В интенсивной терапии прекапиллярной ЛГ ключевое значение отводится вазодилататорам МКК. Применение этих препаратов у пациентов с прекапиллярной ЛГ в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств сопровождается значимым улучшением гемодинамики и высокой клинической эффективностью, что было доказано во многих исследованиях [12–16].

Специфическая терапия прекапиллярной ЛГ включает такие группы препаратов, как ингибиторы фосфодиэстеразы V типа (силденафил), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат), простаноиды (илопрост), антагонисты эндотелиновых рецепторов I типа (бозентан, амбризентан). Однако для интенсивной терапии острой декомпенсации прекапиллярной ЛГ и правожелудочковой недостаточности используемый вазодилататор МКК должен соответствовать специфическим требованиям: минимально воздействовать на большой круг кровообращения, не иметь отрицательного инотропного эффекта, быть хорошо управляемым. Данным требованиям в большей степени соответствует ингаляционный оксид азота (NO), что делает это средство «золотым стандартом» интенсивной терапии декомпенсации прекапиллярной ЛГ, в том числе и в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств [4, 12, 13, 17].

Ингаляционный NO — высокоселективный легочный вазодилататор, потенциальные преимущества которого включают снижение сопротивления и давления в легочной артерии без системной артериальной гипотензии, вазодилатацию в хорошо вентилируемых областях легких, быстрое начало действия и достаточно низкую частоту побочных эффектов в терапевтическом диапазоне доз. Селективная легочная вазодилатация обусловлена тем, что NO обладает высокой степенью сродства к гемоглобину с образованием метгемоглобина. Вдыхаемый NO не попадает в большой круг кровообращения и его вазодилатирующий эффект ограничен легкими [18–21]. В современной медицинской практике используется оксид азота, производимый на предприятиях и доставляемый в лечебные учреждения в баллонах под давлением 150 атм. Баллон подключается к дозирующему аппарату и находится рядом с пациентом на протяжении всей процедуры ингаляции. Высокая стоимость NO, устройств подачи и дозирования, возможные сложности в закупке и доставке баллонов являются важными ограничениями для широкого использования этой терапии в стационарах с ограниченными финансовыми ресурсами.

В литературе можно найти единичные сообщения об экспериментальных исследованиях устройств по синтезу оксида азота, однако указа-

ний об их применении в клинической практике нам обнаружить не удалось [22]. Кроме того, мы не смогли найти исследований, в которых представлено сравнение NO, доставляемого из баллонов, с ингаляцией NO, синтезированного из воздуха. Таким образом, оценка клинической эффективности и безопасности применения метода синтеза NO из атмосферного воздуха чрезвычайно актуальна.

Первый в мире аппарат для ингаляционной терапии NO, который синтезирует газ методом окисления атмосферного азота в неравновесной плазме импульсно-периодического диффузного электрического разряда в воздухе, был создан в Российском федеральном ядерном центре — Всероссийском научно-исследовательском институте экспериментальной физики (ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ») [23]. Аппарат синтезирует NO из атмосферного воздуха непосредственно на месте проведения терапии, доставляет его в дыхательный контур и в непрерывном режиме осуществляет мониторинг концентрации NO, подаваемого пациенту. В соответствии с разрешением Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) и заключением Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации, клинические испытания медицинского изделия «Аппарат для терапии оксидом азота АИТ-NO-01» у взрослых пациентов были проведены в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность и безопасность применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.

Гипотеза исследования: применение метода синтеза NO из атмосферного воздуха с помощью АИТ-NO-01 не менее эффективно и не менее безопасно, чем использование современных установок для дозирования NO из баллонов.

Материалы и методы

В период с 01.07.2019 г. по 12.05.2020 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России было проведено одноцентровое когортное исследование с ретроспективным контролем. Проведение исследовательской работы было одобрено локальным этическим комитетом на заседании от 16.03.2019 г. Результаты применения метода синтеза NO из атмосферного воздуха с помощью АИТ-NO-01 (группа клинических испытаний) сравнивали с результатами, полученными в группе ретроспективного контроля при использовании устройства для дозирования оксида азота из баллонов. Пациентам группы ретроспективного контроля оперативные вмешательства на сердце были выполнены в период с 01.01.2018 г. по 01.07.2019 г.

Были определены следующие критерии включения в исследование: наличие подписанного информированного согласия, перенесенное оперативное вмешательство на сердце, наличие катетера в легочной артерии, $ДЛА_{ср} \geq 25$ мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. Критерии невключения: метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная), геморрагический диатез, тяжелая левожелудочковая недостаточность (III и IV функционального класса по NYHA), внутричерепное кровоизлияние.

Всего в исследование было включено 110 пациентов, 52 мужчин и 58 женщин, средний возраст в группе клинического испытания составил 63,4 ± 10,9 лет, в группе ретроспективного контроля — 62,9 ± 9,7лет. 55 пациентов вошли в основную группу (применение аппарата АИТ-NO-01), 55 — в группу ретроспективного контроля (использование баллонной технологии ингаляции NO). Всем пациентам были выполнены хирургические вмешательства на сердце, послеоперационный период которых осложнился развитием прекапиллярной легочной гипертензии.

Стандартная подготовка пациента к плановой операции включала в себя отказ от приема пищи минимум за 10–12 ч перед началом оперативного вмешательства. Премедикация предполагала прием таблетированных седативных препаратов и блокаторов протонной помпы (протокол, принятый в НМИЦ им. В. А. Алмазова включает: гидроксизина хлорид 25 мг, омепразол 20 мг). В утреннее время перед операцией пациентам в плане продолжения премедикации применяли внутримышечные и/или внутривенные инъекции бензодиазепинов и ингибиторов протонной помпы (диазепам 10 мг, омепразол 40 мг). Всем больным во время оперативного вмешательства проводили общую комбинированную анестезию по единому протоколу, принятому в клинике ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Индукция в анестезию осуществлялась медленной инфузией пропофола в дозе 0,75–1 мг/кг в комбинации с фентанилом, вводимым в дозе 5 мкг/кг. Для миоплегии применяли пипекурония бромид 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии обеспечивали ингаляцией севофлурана (0,75–1 МАК) и болюсным введением фентанила в дозе не менее 25 мкг/кг до момента подключения искусственного кровообращения (ИК) и не менее 30–40 мкг/кг за всю операцию.

Стандартный интраоперационный мониторинг включал следующие позиции. Проводили инвазивное измерение АД, постановку катетера Swan-Ganz

с контролем центрального венозного давления (ЦВД), ДЛА и показателей центральной гемодинамики, определяли $EtCO_2$, SaO_2, проводили 7-канальную ЭКГ, термометрию в прямой кишке и носоглотке, учитывали диурез.

Интраоперационная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась со следующими параметрами: FiO_2 — необходимая для поддержания SaO_2 98–100 %, контроль по объему, дыхательный объем (ДО) — 8 мл/кг, частота дыханий (ЧД) — достаточная для поддержания нормокапнии.

Во время оперативного вмешательства экстракорпоральное кровообращение проводили аппаратом Stokert S3 (Sorin Group, Германия) с использованием одноразовых мембранных оксигенаторов «Maquet» (Германия), «Dideco» (Италия), «Terumo» (Япония). Подключение осуществляли по стандартной схеме путем канюлирования восходящей аорты и правого предсердия двухступенчатой канюлей. Во время перфузии поддерживали следующие параметры: среднее перфузионное давление — 70 ± 5 мм рт. ст. (для его поддержания использовали α_2-адреномиметики), объемная скорость перфузии — 2,4 л/мин/м^2. При этом pO_2 в артериальной крови удерживали в диапазоне 150–250 мм рт. ст., а pCO_2 — в диапазоне 33–38 мм рт. ст. Контроль системной гепаринизации (расчетная доза гепарина 300 Ед/кг) выполняли путем измерения активированного времени свертывания, которое поддерживали выше 480 сек. После удаления шунтирующих канюль остаточное действие гепарина нейтрализовали раствором протамина сульфата из расчета 1 мг на 100 ЕД гепарина, под контролем активированного времени свертывания.

Противоишемическая защита миокарда осуществлялась методом изотермической прерывистой кровяной кардиоплегии (обогащенная калием оксигенированная аутокровь подавалась анте- и ретроградно каждые 15 минут в течение 2–3 минут).

Температурный режим: умеренная гипотермия, с последующим согреванием до 36,5 °С в носоглотке перед отключением ИК.

После выполненного кардиохирургического вмешательства пациентов доставляли в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где продолжался мониторинг и необходимое фармакологическое сопровождение. ИВЛ в послеоперационном периоде проводили аппаратами Evita или Savina (Drager, Германия) в режиме нормовентиляции: $EtCO_2$ поддерживали в диапазоне 35–45 мм рт. ст., ДО — 8 мл/кг, SpO_2 в пределах 97–100 %, использовали положительное давление конца выдоха от 5 до 10 см вод. ст. Первоначально применяли режим SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) с последующим переходом на такие режимы вспомогательной ИВЛ, как BiPAP (biphasic positive airway pressure), а также BiPAP в комбинации с PS (pressure support). После восстановления сознания и мышечного тонуса перед экстубацией использовали режим CPAP (continuous positive airway pressure). После экстубации проводили инсуффляцию увлажненного кислорода через носовые катетеры с потоком 3–5 л/мин.

У всех пациентов, включенных в исследование, в послеоперационном периоде имелась прекапиллярная ЛГ ($ДЛА_{ср} \geq 25$ мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.), что служило показанием к назначению ингаляции NO. Подача NO в дыхательный контур аппарата ИВЛ с целевой концентрацией во вдыхаемой смеси 20 ppm продолжалась до момента перевода пациентов на самостоятельное дыхание. Линия подачи смеси, содержащей NO, подключалась к магистрали вдоха на расстоянии не менее 30 см от эндотрахеальной трубки. У пациентов основной группы NO был синтезирован из атмосферного воздуха аппаратом АИТ-NO-01, в группе ретроспективного контроля NO поступал к пациентам из баллонов с использованием установки NOXBOX Mobile (Bedfont, Великобритания).

С целью контроля эффективности ингаляционной терапии оксидом азота оценивали комплекс гемодинамических параметров большого и малого кругов кровообращения, а также показатели клинического течения послеоперационного периода. Оценивали динамику $ДЛА_{ср}$, легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), сердечного индекса (СИ), общего периферического сопротивления (ОПСС) и насыщения кислородом гемоглобина крови из правого предсердия (SvO_2). Среди показателей клинического течения были выбраны продолжительность респираторной поддержки, пребывания в ОРИТ и госпитализации.

Учитывали случаи развития побочного эффекта терапии оксидом азота — повышение концентрации диоксида азота (NO_2) в магистрали вдоха более 2 ppm за весь период ингаляции оксида азота. Кроме того, оценивали содержание метгемоглобина в артериальной крови.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Нормальный характер распределения полученных данных проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка. Межгрупповые сравнения количественных показателей проводили с помощью метода Манна–Уитни для несвязанных выборок и с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок. Сравнение качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера. Данные

представлены в виде среднее арифметическое ± стандартное квадратичное отклонение (M ± SD) при нормальном распределении и в виде медиана (25-й; 75-й процентиль) при распределении, отличном от нормального. За критический уровень значимости различий принимали p = 0,05.

Результаты

Данные об исходных антропометрических характеристиках и показателях состояния МКК пациентов, включенных в группы клинических испытаний и ретроспективного контроля, представлены в таблице 1.

Как следует из представленных материалов, не было обнаружено значимых различий в антропометрических характеристиках пациентов и исходных проявлениях прекапиллярной ЛГ. Это позволяло продолжить сравнительный анализ между группами клинических испытаний и ретроспективного контроля.

Влияние ингаляции NO на гемодинамику. Изменения гемодинамических параметров большого и малого кругов кровообращения в ответ на ингаляцию NO у пациентов групп клинического испытания и контроля представлены в таблице 2.

Как следует из представленных в таблице 2 данных, ингаляция NO оказывала вазодилатирующее воздействие на сосуды МКК как у пациентов группы клинического испытания, так и в контрольной группе. Через один час ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 отмечено значимое (p < 0,0001) снижение ЛСС на 35 % (рис. 1). В группе контроля через один час ингаляции NO также отмечено статистически значимое (p < 0,0001) снижение ЛСС на 40 %.

ЛСС снизилось более чем на 10 % у 85,5 % пациентов группы клинического испытания (аппарат АИТ-NO-01) и у 80 % пациентов группы контроля (устройство дозирования оксида азота из баллонов), различие по степени снижения ЛСС между группами не значимое (p = 0,3).

Ингаляция NO сопровождалась статистически значимым (p < 0,0001) снижением $ДЛА_{ср}$ на 16 % в группе применения аппарата АИТ-NO-01. В кон-

Таблица 1. Данные о пациентах, включенных в группы клинических испытаний и контроля (M ± SD), n = 110

Показатель		Группа испытания, n = 55	Группа контроля, n = 55
Возраст, лет		63,4 ± 10,9	62,9 ± 9,7
Пол	Мужской, n (%)	25 (45,5)	27 (49,1)
	Женский, n (%)	30 (54,5)	28 (50,9)
Вес, кг		78,5 ± 14,9	78,2 ± 14,7
Рост, см		167,1 ± 10,4	165,2 ± 11,2
Исходное $ДЛА_{ср}$, мм рт. ст.		26,9 ± 3,3	27,7 ± 4,2
Исходное ЛСС, дин·сек·см$^{-5}$		251,1 ± 80,2	255,8 ± 89,3
Сопутствующие заболевания, n (%)	ИБС	36 (65,5)	43 (78,2)
ГБ	43 (78,2)	48 (87)	
ХСН II ФК по NYHA	49 (89,1)	51 (92,7)	
АКШ и протезирование/пластика клапана сердца, n (%)		19 (34,5)	24 (43,6)
Протезирование/пластика МК, n (%)		17 (30,9)	15 (27,3)
Протезирование АК, n (%)		13 (23,6)	11 (20)
Прочие операции на сердце, n (%)		6 (10,9)	5 (9,1)

Примечания: $ДЛА_{ср}$ — среднее давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; АКШ — аортокоронарное шунтирование; АК — аортальный клапан; МК — митральный клапан.

Таблица 2. Изменения гемодинамических показателей большого и малого круга кровообращения в ответ на ингаляцию NO у пациентов групп клинического испытания и контроля (M ± SD), n = 110

Показатель	Группа	Исходно	Через 1 ч ингаляции NO
ИУО, мл/м^2	Испытание	28,1 (23,7; 35,3)	29,4 (24,3; 37,8)
	Контроль	28,9 (24,8; 36,4)	29,9 (25,5; 38,2)
$АД_{ср}$, мм рт. ст.	Испытание	84 (74; 92)	80 (75; 86)
	Контроль	80 (72; 90)	81 (76; 88)
$ДЛА_{ср}$, мм рт. ст.	Испытание	25 (25; 28)	21 (17; 26)*
	Контроль	26 (25; 28)	21 (18; 26)*
ЛСС, дин·сек·см$^{-5}$	Испытание	231 (185; 311)	150 (103; 190)*
	Контроль	252 (182; 315)	152 (135; 198)*
ОПСС, дин·сек·см$^{-5}$	Испытание	1318 (1048; 1700)	1209 (934; 1637)
	Контроль	1382 (1093; 1802)	1311 (1022; 1797)
SvO_2, %	Испытание	72,2 (65,3; 80,6)	73,5 (67,1; 80)**
	Контроль	73,1 (66,4; 80,3)	73,6 (67,5; 80,2)

Примечания: ИУО — индекс ударного объема; $АД_{ср}$ — среднее артериальное давление; $ДЛА_{ср}$ — среднее давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление; SvO_2 — насыщение кислородом гемоглобина крови правого предсердия; * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,05$.

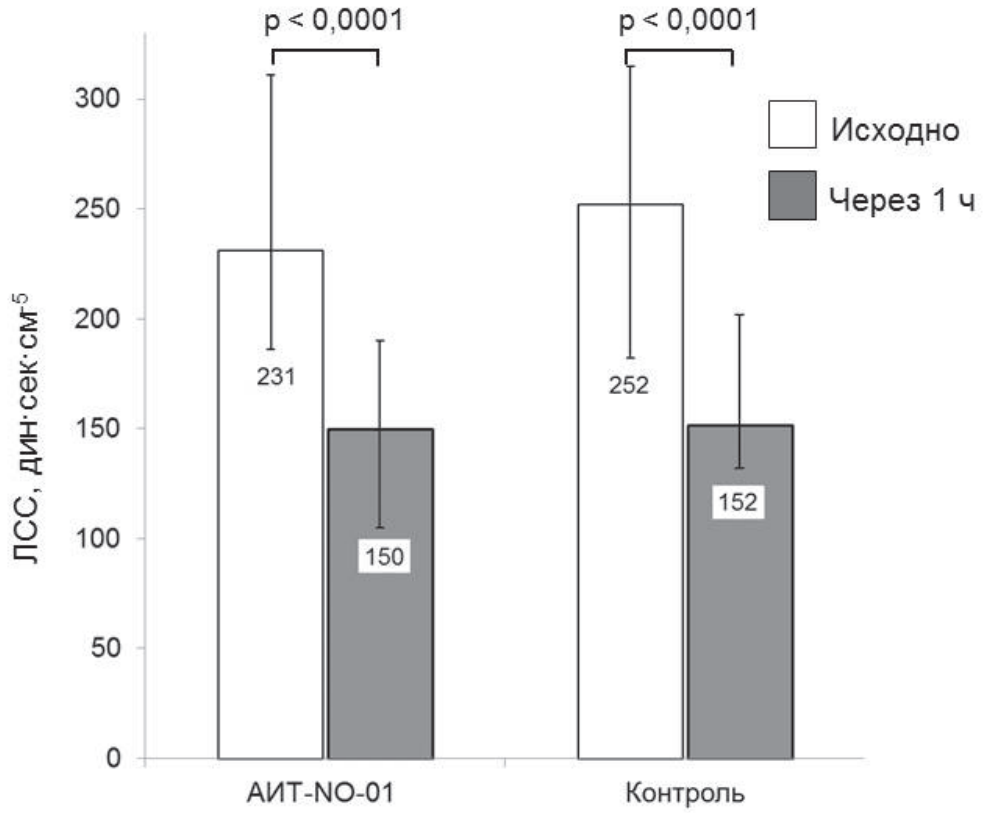


Рис. 1. Снижение легочного сосудистого сопротивления при ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 и при использовании устройства для подачи оксида азота из баллонов

трольной группе также отмечено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение $ДЛА_{ср}$ на 19 % (рис. 2).

Таким образом, при ингаляционной терапии NO, полученным методом синтеза из атмосферного воздуха с помощью аппарата АИТ-NO-01, достигнута не менее выраженная вазодилатация в малом круге кровообращения, чем при применении оксида азота из баллонов.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, ингаляция NO не оказывала влияния на гемодинамику большого круга кровообращения. Не было обнаружено каких-либо значимых изменений в уровне общего периферического сопротивления сосудов, среднего артериального давления ($АД_{ср}$) и индекса ударного объема (ИУО). Отсутствие влияния ингаляции NO на большой круг кровообращения было обнаружено как в группе клинических испытаний (установка для синтеза оксида азота из атмосферного воздуха), так и в группе контроля (устройство для дозирования оксида азота из баллонов).

Клинические показатели течения послеоперационного периода в исследуемых группах. Медиана продолжительности применения ИВЛ от момента начала использования аппарата АИТ-NO-01 составила 7,3 (4,5; 13,8) ч (табл. 3). При этом минимальная продолжительность ИВЛ была равна 1,25 ч, а максимальная — 89,6 ч. В группе контроля медиана применения ИВЛ от момента начала использования устройства дозирования из баллонов составила 8,2 (5; 14,1) ч с минимальным значением 1,5 ч и максимальным — 74,2 ч. Статистически значимого различия между группами по этому показателю не обнаружено, $p = 0,32$ (рис. 3).

В случаях использования аппарата АИТ-NO-01 медиана продолжительности пребывания в ОРИТ составила 23,2 (21,3; 46) ч, с минимальным значением 12,8 ч и максимальным — 160,7 ч. В группе контроля медиана срока пребывания в ОРИТ составила 24 (22; 45,3) ч с минимальным значением 15 ч и максимальным — 166,25 ч. Статистически значимого различия между группами не обнаружено, $p = 0,4$.

Побочные эффекты ингаляционной терапии оксидом азота, выявленные в исследуемых группах. При использовании аппарата АИТ-NO-01 отмечен один случай (1,8 %) превышения NO_2 концентрации 2 ppm (табл. 3). При применении устройства дозирования из баллонов было выявлено три случая (5,5 %) превышения NO_2 концентрации 2 ppm в магистрали вдоха аппарата ИВЛ. Статистически

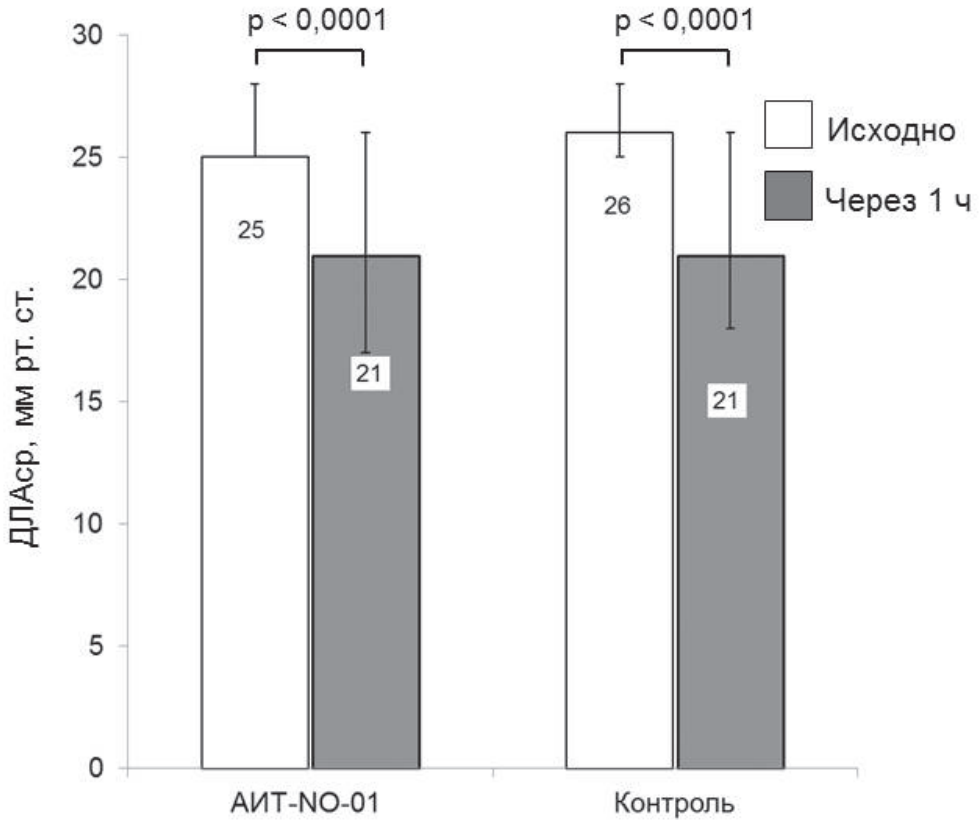


Рис. 2. Снижение среднего давления в легочной артерии при ингаляции NO с применением аппарата АИТ-NO-01 и при использовании устройства для подачи NO из баллонов

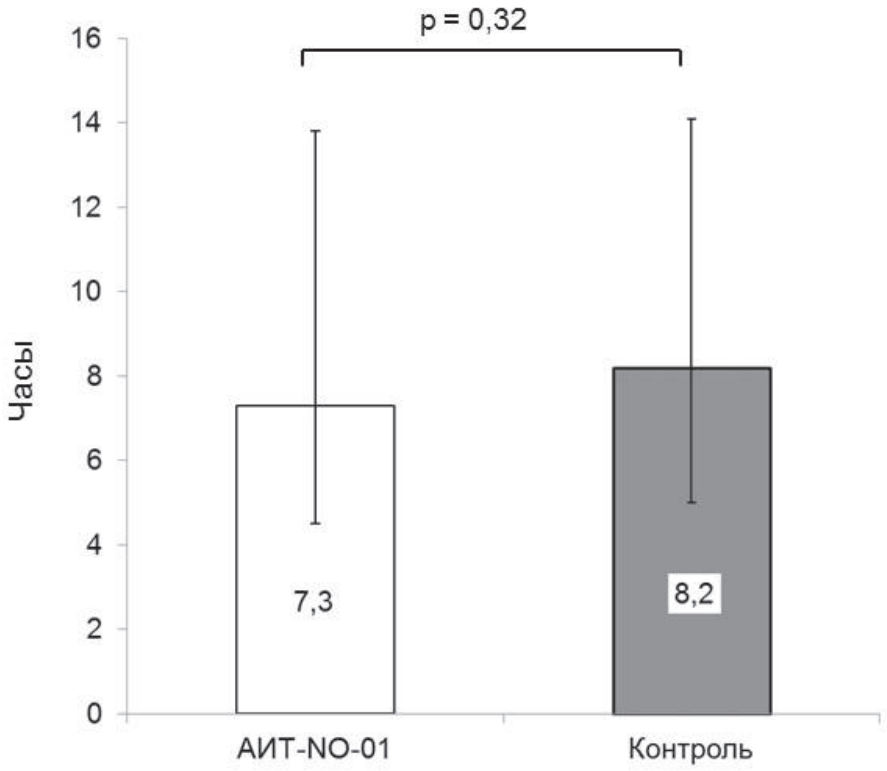


Рис. 3. Продолжительность искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде у пациентов исследуемых групп

значимых различий между группами в частоте развития этого побочного эффекта не обнаружено, p = 0,3.

Медиана содержания метгемоглобина в артериальной крови через час применения аппарата АИТ-NO-01 составила 2,1 (1,8; 2,5) %, минимальная концентрация была равна 0,7 %, максимальная — 3,4 %. В группе контроля медиана содержания метгемоглобина составила 2,4 (2; 2,8) %, минимальная концентрация была равна 0,6 %, максимальная — 3,8 %. Статистически значимых различий в содержании метгемоглобина через час применения аппарата АИТ-NO-01 или устройства для дозирования NO из баллонов обнаружено не было (p = 0,09). Кроме того, необходимо отметить, что при терапии NO как с использованием аппарата АИТ-NO-01, так и при применении устройства для дозирования из баллонов не было отмечено случаев повышения концентрации метгемоглобина в артериальной крови более 5 %.

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило показанную ранее возможность коррекции прекапиллярной легочной гипертензии в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств ингаляционной терапией NO. Мы впервые применили для этой цели установку, генерирующую NO из атмосферного воздуха методом окисления атмосферного азота в неравновесной плазме импульсно-периодического диффузного электрического разряда. При этом выраженность снижения сосудистого сопротивления малого круга и давления в легочной артерии значимо не отличалась от таковой при использовании устройства для дозирования NO из баллонов (табл. 2, рис. 1, 2). Мы не обнаружили различий между двумя методами обеспечения ингаляции NO во влиянии на ключевые показатели клинического течения послеоперационного периода — продолжительность ИВЛ и период пребывания в ОРИТ.

Группы с использованием двух методов обеспечения ингаляции оксида азота в нашем исследовании не различались по риску развития и выраженности побочных эффектов терапии. Частота превышения концентрацией NO_2 уровня 2 ppm не различалась при использовании АИТ-NO-01 и устройства для дозирования NO из баллонов. Однако в проведенном исследовании мы использовали относительно невысокую дозу оксида азота (20 ppm), для которой не характерен выраженный риск образования NO_2. Развитие указанного побочного эффекта более вероятно при применении высоких концентраций NO (более 40 ppm), особенно в ус-

Таблица 3. Данные о клинических показателях течения послеоперационного периода и развитии побочных эффектов терапии NO у пациентов исследуемых групп (M ± SD), n = 110

Показатель	Группа испытания, n = 55	Группа контроля, n = 55	p
Продолжительность ИВЛ, ч	7,3 (4,5; 13,8)	8,2 (5; 14,1)	0,32
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	23,2 (21,3; 46)	24 (22; 45,3)	0,4
Случаи повышения концентрации NO_2 более 2 ppm, n (%)	1(1,8)	3(5,5)	0,3
Содержание метгемоглобина через час после начала ингаляции NO, %	2,1 (1,8; 2,5)	2,4 (2; 2,8)	0,09

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

ловиях использования высокой FiO_2 (более 50 %). Наличие в аппарате АИТ-NO-01 блока адсорбции позволяет предполагать эффективное снижение содержания NO_2 при использовании дыхательной смеси с высокими концентрациями оксида азота и кислорода. Необходимо отметить, что аппарат АИТ снабжен электронной системой моментального прекращения подачи газовой смеси при превышении концентрации диоксида азота уровня 2 ppm без участия медицинского персонала. Это обеспечивает большую безопасность пациентов, чем при применении устройств для подачи NO из баллонов, в которых отключение подачи газовой смеси при повышении концентрации диоксида азота осуществляется в ручном режиме.

Наше исследование не выявило значимых различий во влиянии на малый круг кровообращения, клиническое течение и риск развития побочных эффектов между методами синтеза NO из атмосферного воздуха и дозирования из баллонов. Вместе с тем применение баллонов неизбежно увеличивает экономические затраты на их закупку, оборот и обслуживание. Кроме того, наличие баллонов с токсичным газом (концентрация NO в баллоне составляет 1000 ppm) под высоким давлением (150 атм.) менее безопасно для пациентов и персонала ОРИТ, чем синтез NO из атмосферного воздуха.

Представленные в настоящей статье материалы были получены в ходе клинических испытаний аппарата АИТ-NO-01, на основании которых Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения 22.06.2020 г. было выдано регистрационное удостоверение на это медицинское изделие.

Заключение

1. У пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств терапия оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, позволяет снизить легочное сосудистое сопротивление на 35 % и среднее давление в легочной артерии на 16 %.

2. Выполненное исследование не выявило значимых различий во влиянии на малый круг кровообращения, клиническое течение и риск развития побочных эффектов между методами синтеза оксида азота из атмосферного воздуха и дозирования этого газа из баллонов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Mubeen M, Singh AK, Agarwal SK, et al. Mitral valve replacement in severe pulmonary arterial hypertension. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2008; 16 (1): 37–42. DOI: 10.1177/021849230801600110.

2. Enter DH, Zaki A, Duncan BF, et al. A contemporary analysis of pulmonary hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: Is this a risk factor? J Thorac Cardiovasc Surg. 2016; 151 (5): 1288–1299. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.12.063.

3. Borde DP, Asegaonkar B, Khade S, et al. Impact of preoperative pulmonary arterial hypertension on early and late outcomes in patients undergoing valve surgery for rheumatic heart disease. Indian J Anaesth. 2018; 62 (12): 963–971. DOI: 10.4103/ija.IJA_374_18.

4. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.

5. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension

due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. JACC Heart Fail. 2013; 1 (4): 290–299. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.05.001.

6. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, et al. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. Am J Cardiol. 2010; 106 (2): 284–286. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.02.039.

7. Miceli A, Varone E, Gilmanov D, et al. Impact of pulmonary hypertension on mortality after operation for isolated aortic valve stenosis. Int J Cardiol. 2013; 168 (4): 3556–3559. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.05.001.

8. Hart SA, Krasuski RA, Wang A, et al. Pulmonary hypertension and elevated transpulmonary gradient in patients with mitral stenosis. J Heart Valve Dis. 2010; 19 (6): 708–715.

9. Goldstone AB, Chikwe J, Pinney SP, et al. Incidence, epidemiology, and prognosis of residual pulmonary hypertension after mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. Am J Cardiol. 2011; 107 (5): 755–760. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.10.057.

10. Walls MC, Cimino N, Bolling SF, et al. Persistent pulmonary hypertension after mitral valve surgery: does surgical procedure affect outcome? J Heart Valve Dis. 2008; 17 (1): 1–9.

11. Bautin AE, Ksendikova AV, Yakovlev AS, et al. Anesthetic management and intensive care in the patients with pulmonary hypertension associated with left heart diseases. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2019; 16 (3): 33–40. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-3-33-40. In Russian [Баутин А.Е., Ксендикова А.В., Яковлев А.С. и др. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периоперационном периоде у пациентов с легочной гипертензией, вызванной заболеваниями левых отделов сердца. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16 (3): 33–40].

12. Fernandes JL, Sampaio RO, Brandao CM, et al. Comparison of inhaled nitric oxide versus oxygen on hemodynamics in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension after mitral valve surgery. Am J Cardiol. 2011; 107 (7): 1040–1045. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.11.030.

13. Fattouch K, Sbraga F, Bianco G et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. J Card Surg. 2005; 20 (2): 171–176. DOI: 10.1111/j.0886-0440.2005.200383w.x.

14. Winterhalter M, Rex S, Stoppe C, et al. Effect of iloprost inhalation on postoperative outcome in high-risk cardiac surgical patients: a prospective randomized-controlled multicentre trial (ILOCARD). Can J Anaesth. 2019; 66 (8): 907–920. DOI: 10.1007/s12630-019-01309-8.

15. Kozlov IA, Romanov AA, Dzybinskaya, et al. Inhaled Nitric Oxide for the Prevention of Impaired Arterial Oxygenation during Myocardial Revascularization with Extracorporeal Circulation. General Reanimatology. 2011; 7 (1): 31–35. In Russian [Козлов И.А., Романов А.А., Дзыбинская Е.В. и др. Ингаляционный оксид азота для профилактики нарушения артериальной оксигенации при реваскуляризации миокарда с искусственным кровообращением. Общая реаниматология. 2011; 7 (1): 31–35.

16. Pichugin VV, Domnin SE, Kalinina ML, et al. Intraoperative NO-therapy in patients with high pulmonary hypertension for the correction of valvular heart disease. Medical almanac. 2017; 3 (48): 144–149. In Russian [Пичугин В.В., Домнин С.Е., Калинина М.Л. и др. Интраоперационная NO-терапия у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца. Медицинский альманах. 2017; 3 (48): 144–149].

17. Bautin AE, Osovskikh VV. Acute right ventricular failure. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2018; 15 (5): 74–86. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86. In Russian [Баутин А.Е., Осовских В.В. Острая правожелудочковая недостаточность. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018; 15 (5): 74–86. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86].

18. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, et al. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. Anesthesiology. 1993; 78 (3): 427–435. DOI: 10.1097/00000542-199303000-00005.

19. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. Lancet. 1991; 338 (8776): 1173–1174. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92033-x.

20. Kozlov I. A., Poptsov V. N. Clinical use of inhaled nitric oxide. Anesteziologiya i reanimatologiya. 1997; 5: 80–85. In Russian [Козлов И. А., Попцов В. Н. Клиническое использование ингаляционной окиси азота. Анестезиология и реаниматология. 1997; 5: 80–85].

21. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. Intensive Care Med. 2005; 31 (8): 1029–1041. DOI: 10.1007/s00134-005-2675-4.

22. Binglan Yu, Muenster S, Blaesi AH, et al. Producing nitric oxide by pulsed electrical discharge in air for portable inhalation therapy. Sci Transl Med. 2015; 7 (294): 294ra107. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa3097.

23. Buranov SN, Karelin VI, Selemir VD, et al. Inhalation NO-therapy machine. Pribory i tekhnika ehksperimenta. 2019; 5: 158–159. In Russian [Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д. и др. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. Приборы и техника эксперимента. 2019; 5: 158–159].

Информация об авторах:

Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Селемир Виктор Дмитриевич, чл.-корр. РАН, д.ф.-м.н., директор научно-производственного центра физики ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ», профессор СарФТИ НИЯУ «МИФИ»;

Шафикова Алина Ильмировна, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 кардиохирургического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Афанасьева Карина Юрьевна, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации оперблока ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Курскова Екатерина Сергеевна, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 кардиохирур-

гического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Этин Владимир Львович, научный сотрудник НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маричев Александр Олегович, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 7 кардиохирургического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ташханов Дмитрий Маратович, к.м.н., врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 2 кардиохирургического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рубинчик Вадим Ефимович, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 2 кардиохирургического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кашеринов Игорь Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 4 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Морозов Константин Александрович, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 11 для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Никифоров Владимир Гивиевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для детей кардиохирургического ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бикташева Лейля Загитовна, к.м.н., врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 11 для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ахимов Павел Сергеевич, клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Буранов Сергей Николаевич, главный специалист ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ»;

Карелин Владимир Иванович, д.ф.-м.н., главный научный сотрудник ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ»;

Ширшин Александр Сергеевич, к.т.н., ведущий научный сотрудник ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ»;

Валуева Юлия Вячеславовна, к.б.н., старший научный сотрудник ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ»;

Пичугин Владимир Викторович, д.м.н., доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России;

Author information:

Bautin Andrey E., Dr. Sci., MD, Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Selemir Viktor D., Dr. Sci., Director of the Research and Production Center of Physics Russian Federal Nuclear Center «All-Russian Research Institute of Experimental Physics», Professor, National Research Nuclear University — MEPhI;

Shafikova Alina I., PhD Student, Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Afanasyeva Karina Yu., PhD Student, Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Kurskova Ekaterina S., Anesthesiologist-Resuscitator, Almazov National Medical Research Centre;

Etin Vladimir L., Researcher, Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Marichev Aleksander O., PhD, MD, Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Almazov National Medical Research Centre;

Tashkhanov Dmitriy M., PhD, MD, Anesthesiologist-Resuscitator, Almazov National Medical Research Centre;

Rubinchik Vadim E., PhD, MD, Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Almazov National Medical Research Centre;

Kasherininov Igor Yu., PhD, MD, Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Almazov National Medical Research Centre;

Morozov Konstantin A., PhD, MD, Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit for Children, Almazov National Medical Research Centre;

Nikiforov Vladimir G., Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit for Children, Almazov National Medical Research Centre;

Biktasheva Leila Z., PhD, MD, Anesthesiologist-Resuscitator, Almazov National Medical Research Centre;

Akhimov Pavel S., Clinical Ordinator, Anesthesiology and Intensive Care Unit, Almazov National Medical Research Centre;

Buranov Sergei N., Chief Specialist, Russian Federal Nuclear Center «All-Russian Research Institute of Experimental Physics»;

Karelin Vladimir I., Dr. Sci., Chief Researcher, Russian Federal Nuclear Center «All-Russian Research Institute of Experimental Physics»;

Shirshin Aleksandr S., PhD, Leading Researcher, Russian Federal Nuclear Center «All-Russian Research Institute of Experimental Physics»;

Valueva Yuliya V., PhD, Senior Researcher, Russian Federal Nuclear Center «All-Russian Research Institute of Experimental Physics»;

Pichugin Vladimir V., Dr. Sci., MD, Associate Professor, Anesthesiology and Intensive Care Unit, Privolzhsky Research Medical University.