

Оценка эффективности оксида азота при двусторонней трансплантации легких

А.М. Талызин^{✉1}, С.В. Журавель¹, М.Ш. Хубутия^{1,2}, Е.А. Тарабрин¹, Н.К. Кузнецова¹

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,
127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1

✉ Автор, ответственный за переписку: Алексей Михайлович Талызин, заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 3 НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, TalyzinAM@sklif.mos.ru

Аннотация

Введение. Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений в раннем послеоперационном периоде при трансплантации легких является первичная дисфункция трансплантата, возникающая в результате ишемически-реперфузионного повреждения. Имеются сведения об эффективности применения ингаляционного оксида азота с целью предотвращения такого повреждения.

Цель. Оценить эффективность применения оксида азота в интра- и раннем послеоперационном периоде у пациентов при двусторонней трансплантации легких.

Материал и методы. Обследованы 43 пациента, которым была произведена двусторонняя трансплантация легких в период 2012–2021 гг. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Пациенты были разделены на две группы. Исследуемую группу составили 23 пациента, в комплекс лечения которых входило применение ингаляционного оксида азота. Пациентам группы сравнения (n=20) проводили стандартную терапию. Конечными точками исследования являлись: продолжительность искусственной вентиляции легких, частота применения и длительность экстракорпоральной мембранной оксигенации, летальность, динамика индекса оксигенации, уровня лактата в крови, pH, дефицита оснований.

Результаты. Проведение терапии ингаляционным оксидом азота у пациентов в интра- и раннем послеоперационном периоде при трансплантации легких способствовало улучшению вентиляционно-перфузионного соотношения, о чем свидетельствовало увеличение индекса оксигенации через 48 и 72 часа после операции в 1,1 раза (p=0,128) и в 1,3 раза (p=0,026). При этом было установлено снижение частоты использования экстракорпоральной мембранной оксигенации во время операции в 1,2 раза (p=0,033), после операции – в 1,4 раза (p=0,474), сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких – в 1,4 раза (p=0,042), длительности экстракорпоральной мембранной оксигенации – в 1,6 раза (p=0,028), снижение летальности – на 8% (p=0,577).

Выводы. Применение терапии ингаляционным оксидом азота при трансплантации легких оказывало положительный эффект на течение интра- и раннего послеоперационного периода, на что указывает улучшение показателей газового состава крови, сокращение частоты применения и длительности вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации, продолжительности искусственной вентиляции легких.

Ключевые слова: трансплантация легких, оксид азота, ингаляционный оксид азота, интраоперационный период, ранний послеоперационный период, первичная дисфункция трансплантата, ишемически-реперфузионное повреждение

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Талызин А.М., Журавель С.В., Хубутия М.Ш., Тарабрин Е.А., Кузнецова Н.К. Оценка эффективности оксида азота при двусторонней трансплантации легких. *Трансплантология*. 2022;14(2):132–141. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-2-132-141>

Assessing the nitric oxide efficacy in bilateral lung transplantation

A.M. Talyzin^{✉1}, S.V. Zhuravel¹, M.Sh. Khubutiya^{1,2}, E.A. Tarabrin¹, N.K. Kuznetsova¹

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

²Department of Transplantation and Artificial Organs,
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20 Bldg. 1 Delegatskaya St., Moscow 127473 Russia

✉Corresponding author: Alexey M. Talyzin, Chief of the Department for Anesthesiology and Intensive Care No 3,
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, TalyzinAM@sklif.mos.ru

Abstract

Background. One of the most frequent and severe complications in the early postoperative period in lung transplantation is primary graft dysfunction resulting from ischemia-reperfusion injury. There is evidence of the effectiveness of using inhaled nitric oxide in order to prevent such injury.

Objective. To assess the effectiveness of nitric oxide in the intra- and early postoperative period in bilateral lung transplantation.

Material and methods. We examined 43 patients who underwent bilateral lung transplantation at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in the period from 2012-2021. The patients were divided into two groups. The study group consisted of 23 patients, whose complex of treatment included the use of inhaled nitric oxide. Patients in the comparison group (n=20) received a standard therapy. The end points of the study were: the mechanical ventilation duration, the frequency of using extracorporeal membrane oxygenation and its duration, mortality, dynamics of oxygenation index, blood lactate level, pH, base deficiency.

Results. The use of inhaled nitric oxide therapy in patients in the intra- and early postoperative period during lung transplantation improved the ventilation-perfusion ratio, as evidenced by an increase in the oxygenation index by 1.1 times (p=0.128) and 1.3 times (p=0.026) at 48 and 72 hours after surgery, respectively. Meanwhile, the frequency of using extracorporeal membrane oxygenation during surgery was found to decrease by 1.2 times (p=0.033), and that after surgery decreased by 1.4 times (p=0.474); the mechanical ventilation duration decreased by 1.4 times (p=0.042); the duration of extracorporeal membrane oxygenation decreased by 1.6 times (p=0.028); mortality reduced by 8%.

Conclusion. The use of inhaled nitric oxide therapy for lung transplantation had a positive effect on the intra- and early postoperative period, as indicated by an improvement in blood gas parameters, a reduction in the frequency and duration of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, and the duration of mechanical ventilation.

Keywords: lung transplantation nitric oxide, inhaled nitric oxide, intraoperative period, early postoperative period, primary graft dysfunction, ischemia-reperfusion injury

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Talyzin AM, Zhuravel SV, Khubutiya MSh, Tarabrin EA, Kuznetsova NK. Assessing the nitric oxide efficacy in bilateral lung transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(2):132–141. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-2-132-141>

ВА-ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация
ДЛА – давление в легочной артерии
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИРП – ишемически-реперфузионное повреждение
иNO – ингаляционный оксид азота

ПДТ – первичная дисфункция трансплантата
СЗП – свежесамороженная плазма
ТЛ – трансплантация легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
NO – оксид азота

Актуальность

Трансплантация легких (ТЛ) – основной метод лечения терминальной стадии ряда легочных заболеваний. Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений в раннем послеоперационном

периоде является первичная дисфункция трансплантата (ПДТ) легких, возникающая в результате ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП). Согласно данным литературы, частота развития ПДТ достигает 30%, при этом в 42% слу-

чаев приводит к смертельному исходу в первый месяц после оперативного вмешательства [1–4].

Оксид азота (NO) является мощным эндогенным вазодилататором, принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления [5, 6]. Открытие роли оксида азота в патогенезе расстройств легочного кровообращения привело к его применению в комплексе лечения пациентов при ТЛ. Его ингаляция способствует региональному расширению легочных капилляров, увеличению объема крови, проходящего через вентилируемые альвеолы, что приводит к улучшению газообмена. Главная роль ингаляционного NO (иNO), как полагают, заключается в его влиянии на легочное сосудистое сопротивление. Ряд авторов показали патогенетическую обоснованность использования экзогенного иNO при данном оперативном вмешательстве. Помимо влияния на тонус сосудов, применение иNO приводит к улучшению тканевой перфузии, снижению адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию, усилению антитромбогенного действия, что способствует предотвращению критической стадии воспалительной реакции, а также апоптоза [6, 7]. NO ингибирует экспрессию нескольких медиаторов воспаления, в том числе интерлейкины, эндотелин-1 и молекулы адгезии [8–10]. Это действие оксида азота обуславливает целесообразность его применения при ПДТ легких [11–16].

В настоящее время имеются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о способности оксида азота снижать легочную гипертензию и снижать ишемически-реперфузионное повреждение легких. Однако результаты ряда проведенных исследований противоречивы в отношении эффективности применения оксида азота с целью ограничения выраженности ИРП. Отсутствие рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности этого способа лечения в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде при трансплантации легких побудило нас провести данное исследование.

Цель. Оценить эффективность применения оксида азота в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде у пациентов при двусторонней трансплантации легких для предотвращения развития ПДТ.

Материал и методы

В ретроспективное клиническое исследование включены 43 пациента, которым была произведена двусторонняя трансплантация легких в период 2012–2021 гг. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Медиана возраста пациентов составила 33 (25–46) года. Пациенты были разделены на две группы: исследуемая группа (23 пациентов), в комплекс лечения которых интраоперационно и в ранний послеоперационный период дополнительно к стандартной терапии входило применение иNO; и группа сравнения, которая составила 20 пациентов, которым проводили стандартную терапию во время оперативного вмешательства.

Показаниями к использованию иNO являлись ТЛ, давление в легочной артерии (ДЛА) среднее > 25 мм рт.ст., возраст 18–65 лет. Пациентов, которые по тяжести состояния до трансплантации находились на искусственной вентиликации легких (ИВЛ) или были подключены к аппарату экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), в исследование не включали.

В табл. 1 представлена общая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table 1. General characteristics of patients

Показатели	Исследуемая группа	Группа сравнения	p
Количество пациентов, n	23	20	—
Возраст, годы Me (Q25;Q75)	31 (27;43)	30,5 (24;42)	0,756
Мужчины, n (%)	12 (52,1)	10 (50)	0,887
Женщины, n (%)	8 (34,8)	8 (40)	0,724
Длительность консервации первого трансплантата, мин	390 (365;468)	385 (318;470)	0,672
Длительность консервации второго трансплантата, мин	578 (501;630)	570 (515;630)	0,725

Группы были сопоставимы по возрасту, гендерной принадлежности, длительности консервации трансплантата. Распределение пациентов обеих групп по нозологическим формам до операции представлено в табл. 2.

Количество пациентов с рестриктивными заболеваниями в группах было сопоставимо.

Обследование пациентов перед операцией осуществляли согласно протоколу обследования реципиента ТЛ. Анестезию проводили по стан-

Таблица 2. Структура нозологических форм
Table 2. Structure of nosological forms

Нозологические формы	Исследуемая группа (n=23)	Группа сравнения (n=20)	p
Обструктивные заболевания (ХОБЛ/эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, саркоидоз (при среднем давлении в легочной артерии не более 30 мм рт.ст.), лимфангиолейомиоматоз, облитерирующий бронхит), n (%)	6 (26,1)	6 (30)	0,775
Сосудистые заболевания (идиопатическая легочная гипертензия, синдром Эйзенменгера), n (%)	2 (8,7)	1 (5)	0,635
Муковисцидоз, иммунодефицитные синдромы, n (%)	10 (43,4)	9 (45)	0,920
Рестриктивные заболевания (идиопатический легочный фиброз, саркоидоз при среднем давлении в легочной артерии не менее 30 мм рт.ст.), n (%)	5 (21,7)	4 (20)	0,889

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

дартной схеме. Инфузионно-трансфузионная терапия в интраоперационном периоде включала введение кристаллоидных и коллоидных растворов, трансфузию компонентов крови при снижении гемоглобина ниже 80 г/л. В дополнение к трансфузии аллогенной крови использовали аппаратную реинфузию аутоэритроцитов. При развитии коагулопатии переливали свежезамороженную плазму (СЗП). ИВЛ проводили аппаратами Drager (в операционной и отделении реанимации) в режиме, предусматривающем индивидуальный подбор параметров. Параметры ИВЛ и биомеханики легких регистрировали в режиме реального времени с помощью мониторинговой системы. У пациентов с неконтролируемой гипоксемией, нестабильной гемодинамикой и нарастанием лактатацидоза применяли центральное вено-артериальное ЭЖМО (ВА-ЭЖМО).

Для иNO-терапии использовали сертифицированную газовую смесь NO-NO₂ с концентрацией NO 1000 ppm (parts per million). Подачу иNO (20–40 ppm) осуществляли в инспираторную часть дыхательного контура аппарата ИВЛ на расстоянии 60–80 см от Y-образного коннектора. Для обеспечения малого потока газа использовали систему Bedfont Scientific Ltd

(Англия). Объемную скорость потока иNO (мл/мин) устанавливали в соответствии с требуемой концентрацией и показаниями электрохимического NO-NO₂-анализатора. Терапию иNO начинали проводить после реперфузии легкого. Средняя концентрация иNO составила 30±1 ppm. Продолжительность этого метода лечения достигала 2–4 суток. В ряде случаев (n=13) иNO-терапия была прекращена после завершения анестезии. Критериями для прекращения иNO-терапии являлись: отлучение пациента от ВА-ЭЖМО, индекс оксигенации более 150, гемодинамическая стабильность.

Первичной конечной точкой исследования являлась динамика индекса оксигенации (PaO₂/FiO₂) после индукции и завершения анестезии, через 24, 48 и 72 часа после оперативного вмешательства. Вторичные конечные точки: продолжительность ИВЛ, частота применения ВА-ЭЖМО, длительность ВА-ЭЖМО, уровня лактата в крови, pH дефицита оснований до и после завершения анестезии, летальность. Определяли концентрацию метгемоглобина в артериальной крови каждые 6 часов.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка (n≤50). Для непараметрических данных определяли медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля в виде Me (Q25;Q75). Сравнение количественных данных между группами проводили с использованием критерия Манна-Уитни (независимые группы). Для сравнения категориальных данных между группами применяли критерий Chi-square test. Уровень значимости был принят p<0,05.

Результаты

В табл. 3 представлена сравнительная оценка показателей кислотно-основного состояния и газового состава крови в динамике между группами.

Полученные результаты свидетельствовали, что уровень лактата в крови на этапе после индукции анестезии у всех пациентов был в пределах референсных значений. Однако после завершения анестезии у пациентов, в комплекс лечения которых входила иNO-терапия, этот показатель был статистически значимо ниже в 1,4 раза по сравнению с группой сравнения. У пациентов, получавших стандартную терапию, обнаружен рост дефицита оснований после

завершения анестезии в 2,6 раза по сравнению с исследуемой группой ($p=0,062$).

Индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) у пациентов, которым проводили введение ингаляционно NO, после завершения анестезии и через 24 часа после оперативного вмешательства был ниже в 1,2 раза и в 1,1 раза соответственно по сравнению с больными со стандартной терапией. Обращает на себя внимание, что через 48 и 72 часа после оперативного вмешательства уровень индекса оксигенации в исследуемой группе превышал таковой в группе сравнения в 1,1 раза ($p=0,128$) и в 1,3 раза ($p=0,026$).

В табл. 4 продемонстрированы клинические критерии эффективности лечения пациентов исследуемой и группы сравнения.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что медиана продолжительности про-

ведения ИВЛ у пациентов исследуемой группы составила 68 (24;132) часов, что в 1,4 раза меньше у пациентов группы сравнения ($p=0,042$). Проведение ВА-ЭКМО во время оперативного вмешательства потребовалось в 69,5% случаев в группе пациентов с иНО-терапией против 95% в группе сравнения. У 10 пациентов (43,5%) в основной группе продолжали применение ВА-ЭКМО, в группе сравнения – у 14 (70%). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов, в комплекс которым входила иНО-терапия, медиана продолжительности ВА-ЭКМО после операции была статистически значимо ниже в 1,6 раза (82 часа против 132 часов). Летальность у пациентов исследуемой группы составила 32%, группы сравнения – 40% ($p=0,577$). Уровень метгемоглобина в крови у пациентов исследуемой группы не пре-

Таблица 3. Сравнительная оценка показателей кислотно-основного состояния и газового состава крови в динамике между группами исследования

Table 3. Comparative assessment of acid-base state and blood gas parameters in dynamics between the groups in the study

Показатели		Исследуемая группа (n=23)	Группа сравнения (n=20)	p
Лактат, ммоль/л (0,5;1,6)	После индукции анестезии	1,3 (0,23;3,65)	1,2 (0,34;3,12)	0,512
	После завершения анестезии	3,9 (2,38;6,05)	5,4 (3,98;7,87)	0,034*
рН (7,35;7,45)	После индукции анестезии	7,44 (7,37;7,49)	7,41 (7,37;7,43)	0,631
	После завершения анестезии	7,38 (7,31;7,46)	7,34 (7,29;7,41)	0,544
Дефицит оснований, ммоль/л (0±2)	После индукции анестезии	+5,1 (+4,1;+7,2)	+6,2 (+3,9;+8,1)	0,498
	После завершения анестезии	-2,5 (-5,1;-1,2)	-6,5 (-8,5;-2,2)	0,062
PaO_2/FiO_2	После индукции анестезии	135 (122;151)	141 (121;165)	0,734
	После завершения анестезии	318 (267;399)	389 (237;412)	0,173
	Через 24 часа после операции	333 (266;383)	362 (213;412)	0,265
	Через 48 часов после операции	340 (278;426)	298 (192;365)	0,128
	Через 72 часа после операции	342 (261;398)	265 (235;356)	0,026*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между группами ($p<0,05$) (Манн–Уитни). Данные представлены в виде Me (Q25;Q75)

Таблица 4. Сравнительная оценка по критериям эффективности лечения между группами исследования

Table 4. Comparative assessment of the study groups with regard to the treatment efficacy criteria

Показатели		Исследуемая группа (n=23)	Группа сравнения (n=20)	p
Продолжительность ИВЛ, ч		68 (24;132)	96 (43;215)	0,042*
ВА-ЭКМО	Применение ВА-ЭКМО во время операции, n (%)	16 (69,5)	19 (95)	0,033*
	Применение ВА-ЭКМО после операции, n (%)	10 (43,5)	14 (70)	0,474
	Длительность ВА-ЭКМО после операции, ч	82 (65;121)	132 (79;145)	0,028*
Летальность, n (%)		8 (32)	8 (40)	0,577

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между группами ($p<0,05$) (Манн–Уитни; Chi-square test). Количественные данные представлены в виде Me (Q25;Q75), категориальные – в виде n (%)

вышал таковой же уровень у пациентов группы сравнения более чем на 2%.

Обсуждение

Эндогенный оксид азота играет определяющую роль в регуляции сосудистого тонуса, являясь мощным вазодилататором, продуцируемым синтазой NO из L-аргинина. После реперфузии при трансплантации легких происходит снижение уровня эндогенного NO, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Вполне обоснованным в данном случае является применение экзогенного NO: в результате каскада биохимических реакций за счет уменьшения внутриклеточной концентрации ионов кальция NO вызывает гладкомышечную релаксацию, снижение легочной гипертензии, гипоксии, тем самым улучшает функцию легочного трансплантата [5].

До настоящего времени проведен ряд работ, оценивающих эффективность иNO-терапии при легочной гипертензии с целью снижения, а также предотвращения ишемически-реперфузионного повреждения при ТЛ. Однако они носят противоречивый характер [12–19].

Результаты проведенных исследований свидетельствовали о положительном влиянии иNO-терапии на легочную гипертензию при данном виде оперативного вмешательства [12, 14, 15]. Так, A. Ardehali et al. было установлено, что ингаляционный NO значительно улучшает газообмен и снижает давление в легочной артерии у пациентов с ИРП при ТЛ [17]. Авторы наблюдали при отмене ингаляционного NO резкое ухудшение газообмена и повышение легочного давления, что отражалось в снижении индекса оксигенации и изменении параметров центральной гемодинамики. Они сделали вывод, что применение иNO положительно влияет на газообмен и легочную гипертензию у пациентов с ИРП. Это было подтверждено и ранее проведенными исследованиями [18, 19].

Согласно G. Thabut et al., ингаляции оксида азота и пентоксифиллина до и во время реперфузии значительно снижают длительность ИВЛ по сравнению с группами сравнения 1 и 2 ($2,1 \pm 2$, 4 суток против 7 ± 9 суток ($p=0,02$)/ 6 ± 7 суток ($p=0,01$)), летальность (4,3% против 26% ($p=0,04$)/21% ($p=0,07$)). Как следует из сообщения авторов, иNO-терапия совместно с пентоксифиллином снижает вероятность развития ИРП [15]. Аналогичные данные были получены H. Date et al. при применении иNO-терапии [19].

Согласно C. Yerebakan et al., ингаляции оксида азота предотвращают ИРП и оказывают положительное влияние при его развитии. По мнению авторов, оксид азота превосходит другие вазодилататоры своей селективностью к легочной сосудистой сети, не оказывая при этом значительных побочных эффектов на системный кровоток [20].

Другие авторы, напротив, показали, что применение иNO-терапии не предотвращает развитие первичной дисфункции трансплантата [17]. Так, M.O. Meade et al. провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, чтобы оценить влияние NO, ингаляции которого начинали через 10 минут после реперфузии, на результаты лечения после трансплантации легких. Не было получено статистически значимых отличий между анализируемыми критериями эффективности лечения в группах (индекс оксигенации, продолжительность ИВЛ, время до экстубации, длительность стационарного лечения, летальность) [2].

По данным когортного исследования, проведенного J. Fessler et al., установлено, что невозможность отлучения от иNO-терапии в послеоперационном периоде является неблагоприятным прогностическим признаком: у данной группы пациентов выше частота развития ПДТ и летальность [21].

Нами установлено, что иNO-терапия способствует улучшению тканевой перфузии и уменьшению гипоксии. Известно, что некорректируемый лактатацидоз после операции является одним из факторов, влияющих на выживаемость пациентов [22, 23]. Более быстрый рост индекса оксигенации при применении оксида азота указывает на целесообразность его применения у пациентов при ТЛ. В исследовании были выявлены статистически значимые отличия между показателями PaO_2/FiO_2 через 48 и 72 часа после операции между группами. Наши данные согласуются с результатами ряда исследований [12, 14, 15, 17–19]. При изучении влияния иNO-терапии на эффективность лечения установлено: снижение частоты применения ВА-ЭКМО во время и после операции (в 1,2 раза и 1,4 раза соответственно), длительности ВА-ЭКМО после операции в 1,6 раза, продолжительности ИВЛ в 1,9 раза. По нашему мнению, это связано с тем, что применение оксида азота оказывает положительный эффект на гемодинамику и улучшает газообмен. В связи с этим нет необходимости в применении ЭКМО. Известно, что важными факторами для прогнозирования исхода пациентов после

трансплантации легких являются применение ЭКМО после операции и длительность ИВЛ более 3 суток. Риск смертельного исхода при сочетании этих факторов достигает 80% [23]. Следует отметить, что в нашем исследовании не было получено статистически значимых отличий между группами по показателю летальности (32% против 40%). Также наше исследование ограничено небольшой выборкой пациентов в связи с тем, что данная группа заболеваний и частота операций являются редкими.

Заключение

Применение в комплексном лечении оксида азота по предлагаемой нами методике при трансплантации легких оказывало положительный эффект на течение интра- и раннего послеоперационного периода, о чем свидетельствовало улучшение показателей газового состава крови, сокращение частоты применения и длительности вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации, продолжительности искусственной вентиляции легких. Полученные данные позволяют предположить, что использование ингаляционного оксида азота в интраоперационный и ранний послеоперационный период при трансплантации легких уменьшает ишемически-реперфузионное повреждение легких и тем самым снижает риск развития пер-

вичной дисфункции трансплантата. Однако для подтверждения этого предположения требуются дальнейшие исследования.

Выводы

1. Установлено, что ингаляционная терапия оксидом азота интраоперационно и в ранний послеоперационный период способствует улучшению тканевой перфузии и снижению гипоксии, уменьшая лактатацидоз.

2. Выявлено увеличение уровня индекса оксигенации у пациентов с ингаляционной терапией оксидом азота через 48 и 72 часа после операции в 1,1 раза ($p=0,128$) и в 1,3 раза ($p=0,026$) соответственно, что указывает на улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения.

3. Применение ингаляционной терапии оксидом азота способствовало снижению частоты применения экстракорпоральной мембранной оксигенации во время операции в 1,2 раза ($p=0,033$), продолжительности применения искусственной вентиляции легких в 1,4 раза ($p=0,042$), длительности экстракорпоральной мембранной оксигенации в 1,6 раза ($p=0,028$).

4. Следует отметить, что в нашем исследовании не было получено статистически значимых отличий между группами по показателю летальности (32% против 40%).

Список литературы/ References

1. Jin Z, Suen KC, Wang Z, Ma D. Review 2: Primary graft dysfunction after lung transplant—pathophysiology, clinical considerations and therapeutic targets. *J Anesth.* 2020;34(5):729–740. PMID: 32691226 <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02823-6>
2. Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, McRae K, Weaver B, Cripps P, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia–reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(11):1483–1489. PMID: 12770854 <https://doi.org/10.1164/rccm.2203034>
3. Yoon J, Salamanca-Padilla Y. Effect of left ventricular diastolic dysfunction on development of primary graft dysfunction after lung transplant. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(1):10–16. PMID: 31789901 <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000811>
4. Fiser SM, Tribble CG, Long SM, Kaza AK, Kern JA, Jones DR, et al. Ischemia-reperfusion injury after lung transplantation increases risk of late bronchiolitis obliterans syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(4):1041–1047. PMID: 11996238 [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(01\)03606-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)03606-2)
5. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. Москва: Медпрактика-М; 2004. Golikov PP. *Oksid azota v klinike neotlozhnykh zabolevaniy.* Moscow: Medpraktika-M Publ; 2004. (In Russ.).
6. Хубутия М.Ш., Клычникова Е.В., Тазина Е.В., Тарабрин Е.А., Первакова Э.И., Романов А.А. и др. Динамика концентрации нитрита/нитрата и метгемоглобина в крови больных после трансплантации легких на фоне применения ингаляционного оксида азота. *Трансплантология.* 2014;4:6–11. Khubutiya MSh, Klychnikova EV, Tazina EV, Tarabrin TA, Pervakova EI, Romanov AA, et al. Dynamic changes in blood concentrations of nitrite/nitrate and methemoglobin in patients after lung transplantation during treatment with inhaled nitric oxide. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2014;(4):6–11. (In Russ.).
7. Naka Y, Chowdhury NC, Liao H, Roy DK, Oz MC, Michler RE, et al. Enhanced preservation of orthotopically transplanted rat lungs by nitroglycerin but not hydralazine: requirement for graft vascular homeostasis beyond harvest vasodilation. *Circ Res.* 1995;76(5):900–906. PMID: 7729008 <https://doi.org/10.1161/01.res.76.5.900>
8. Karamsetty MR, Klinger JR. NO: more than just a vasodilator in lung transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;26(1):1–5. PMID: 11751196 <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.26.1.f223>
9. Minamoto K, Pinsky DJ, Fujita T, Naka Y. Timing of nitric oxide donor supplementation determines endothelin-1 regulation and quality of lung preservation for transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;26(1):14–21. PMID: 11751199 <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.26.1.4649>
10. Lindemann S, Sharafi M, Spiecker M, Buerke M, Fisch A, Grosser T, et al. NO reduces PMN adhesion to human vascular endothelial cells due to downregulation of ICAM-1 mRNA and surface expression. *Thromb Res.* 2000;97(3):113–123. PMID: 10680642 [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(99\)00162-0](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(99)00162-0)
11. Pinsky DJ, Naka Y, Chowdhury NC, Liao H, Oz MC, Michler RE, et al. The nitric oxide/cyclic GMP pathway in organ transplantation: critical role in successful lung preservation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(25):12086–12090. PMID: 7527550 <https://doi.org/10.1073/pnas.91.25.12086>
12. Liu M, Tremblay L, Cassivi SD, Bai XH, Mourgeon E, Pierre AF, et al. Alterations of nitric oxide synthase expression and activity during rat lung transplantation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;278(5):L1071–L1081. PMID: 10781440 <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.278.5.L1071>
13. Schutte H, Witzernath M, Mayer K, Rosseau S, Seeger W, Grimminger F. Short-term “preconditioning” with inhaled nitric oxide protects rabbit lungs against ischemia-reperfusion injury. *Transplantation.* 2001;72(8):1363–1370. PMID: 11685104 <https://doi.org/10.1097/00007890-200110270-00005>
14. Tagawa T, Suda T, Daddi N, Kozower BD, Kanaan SA, Mohanakumar T, et al. Low-dose endobronchial gene transfer to ameliorate lung graft ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(4):795–802. PMID: 11986609 <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.119067>
15. Thabut G, Brugiere O, Leseche G, Stern JB, Fradj K, Herive P, et al. Preventive effect of inhaled nitric oxide and pentoxifylline on ischemia/reperfusion injury after lung transplantation. *Transplantation.* 2001;71(9):1295–1300. PMID: 11397965 <https://doi.org/10.1097/00007890-200105150-00019>
16. Kawashima M, Bando T, Nakamura T, Isowa N, Liu M, Toyokuni S, et al. Cytoprotective effects of nitroglycerin in ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):935–943. PMID: 10712346 <https://doi.org/10.1164/ajrcm.161.3.9905003>
17. Ardehali A, Laks H, Levine M, Shpiner R, Ross D, Watson LD, et al. A prospective trial of inhaled nitric oxide in clinical lung transplantation. *Transplantation.* 2001;72(1):112–115. PMID: 11468544 <https://doi.org/10.1097/00007890-200107150-00022>
18. Adatia I, Lillehei C, Arnold JH, Thompson JE, Palazzo R, Fackler JC, et al. Inhaled nitric oxide in the treatment of postoperative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(5):1311–1318. PMID: 8179406 [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)91382-x](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)91382-x)
19. Date H, Anastosios NT, Trulock EP, Pohl MS, Cooper JD, Patterson GA. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(5): 913–919. PMID: 8622313 [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(96\)70364-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(96)70364-1)
20. Yerebakan C, Ugurlucan M, Bayraktar S, Bethea BT, Conte JV. Effects of inhaled nitric oxide following lung transplantation. *J Card Surg.* 2009;24(3):269–274. PMID: 19438780 <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2009.00833.x>
21. Fessler J, Godement M, Pirracchio R, Marandon J-Y, Thes J, Sage E, et al. Inhaled nitric oxide dependency at the end of double-lung transplantation: a boosted propensity score cohort analysis. *Transpl Int.* 2019;32(3):244–256. PMID: 30449027 <https://doi.org/10.1111/tri.13381>
22. Курилова О.А., Журавель С.В., Романова А.А., Маринин П.Н., Цурова Д.Х., Каллагов Т.Э. и др. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации для обеспечения двусторонней трансплантации легких. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014;(2):66–74. Kurilova OA, Zhuravel SV, Romanov AA, Marinin PN, Tsurova DKh, Kallagov TE, et al. Experience with application of extracorporeal membrane oxygenation in double

lung transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014;16(2):66–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-2-66-74>
 23. Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г., Тарабрин Е.А., Первакова Э.И., Гасанов А.М., Боровкова Н.В. и др. (сост.) *Алго-*

ритм лечения первичной дисфункции легочного трансплантата и защита донорских легких: методические рекомендации № 39. Москва: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского; 2017. Khubutiya MSh, Chuchalin AG, Tarabrin EA, Pervakova EI, Gasanov AM, Borovkova

NV, et al. (compilers) *Algoritm lecheniya pervichnoy disfunktsii legochnogo transplantata i zashchita donorskikh legkikh: metodicheskie rekomendatsii* № 39. Moscow: NII SP im. N.V. Sklifosovskogo Publ.; 2017. (In Russ.).

Информация об авторах

Алексей Михайлович Талызин	заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 3 ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0003-0830-2313 , TalyzinAM@sklif.mos.ru 40% – анализ литературы, сбор и обработка результатов, анализ полученных данных, написание черновика статьи
Сергей Владимирович Журавель	д-р мед. наук, заведующий научным отделением анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-9992-9260 , ZhuravelSV@sklif.mos.ru 20% – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование и утверждение текста статьи
Могели Шалвович Хубутия	акад. РАН, проф., д-р мед. наук, президент ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0020-0746-1884 , KhubutiyaMS@sklif.mos.ru 20% – дизайн исследования, редактирование и утверждение текста статьи
Евгений Александрович Тарабрин	д-р мед. наук, заведующий научным отделением неотложной торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-9616-1161 , TarabrinEA@sklif.mos.ru 10% – анализ полученных данных, редактирование текста статьи
Наталья Константиновна Кузнецова	канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-2824-1020 , KuznetsovaNK@sklif.mos.ru 10% – редактирование текста статьи

Information about the authors

Alexey M. Talyzin

Chief of the Department for Anesthesiology and Intensive Care No 3, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0003-0830-2313>, TalyzinAM@sklif.mos.ru

40%, literature analysis, data collection and processing of results, analysis of the obtained data, writing the draft of the article manuscript

Sergey V. Zhuravel

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Anesthesiology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>, ZhuravelSV@sklif.mos.ru

20%, development of the study design, analysis of the obtained data, editing and approval of the article text

Mogeli Sh. Khubutiya

Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), President of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>, KhubutiyaMS@sklif.mos.ru

20%, study design, editing and approval of the article text

Evgeniy A. Tarabrin

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-9616-1161>, TarabrinEA@sklif.mos.ru

10%, analysis of the obtained data, editing the text of the article

Natalya K. Kuznetsova

Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Intensive Care Physician, Leading Researcher of the Anesthesiology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-2824-1020>, KuznetsovaNK@sklif.mos.ru

10%, editing the text of the article

*Статья поступила в редакцию 8.12.2021;
одобрена после рецензирования 17.01.2022;
принята к публикации 30.03.2022*

*The article was received on December 8, 2021;
approved after reviewing January 17, 2022;
accepted for publication March 30, 2022*