

«ТИАНОКС» – результаты и перспективы

Ю. В. ВАЛУЕВА

Одним из наиболее ярких открытий конца XX века, имеющим фундаментальное значение, является установление важной роли оксида азота в регуляции различных физиологических и биохимических процессов. В 1987 г. было установлено, что именно оксид азота осуществляет расширение кровеносных сосудов.

Лавинообразный рост публикаций, посвященных биологии оксида азота (NO), позволил редакции журнала Science в 1992 г. провозгласить NO молекулой года. Таким образом, за сравнительно короткий промежуток времени с начала 1980-х и до 1990-х гг. была доказана важная роль NO в регуляции основных систем организма, что явилось свидетельством универсального значения NO для биосистем и основой становления новой области биологии – биологии NO. Идентификация оксида азота увенчалась присуждением Нобелевской премии 1998 г. по физиологии и медицине Р. Ферчготту, Л. Игнарро и Ф. Мураду.

В настоящее время установлено, что оксид азота обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в нормальных условиях и ее адаптацию в условиях патологии. Основные функции оксида азота в сердечно-сосудистой системе связаны с его сосудорасширяющим действием и способностью тормозить тромбообразование. Кроме того, оксид азота участвует в формировании иммунного и воспалительного ответа.

Терапевтическая роль ингаляционного оксида азота была впервые продемонстрирована в 1991 г. сначала на животных, затем на пациентах с повышенным давлением в легочной артерии после хирургических вмешательств. В ходе этих исследований было показано, что расширение просвета легочных сосудов развивается при очень низкой концентрации оксида азота во вдыхаемом воздухе (5–80 ppm).

Начатое более тридцати лет назад клиническое применение оксида азота не только подтвердило его высокую эффективность при интенсивной терапии легочной артериальной гипертензии, но и обнаружило широкий спектр новых направлений использования этого газа,

во многих случаях имеющих жизнеспасаяющий характер. Сегодня оксид азота назначают в неонатологии, кардиохирургии, при интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности и в неотложной кардиологии. Обычно газообразный оксид азота подают пациенту ингаляционно, добавляя во вдыхаемую газовую смесь при самостоятельном дыхании либо подавая в аппарат искусственной вентиляции легких.

В промышленности NO для медицинского использования получают при взаимодействии диоксида серы и азотистой кислоты либо из аммиака в условиях высокотемпературного катализа. Побочным продуктом синтеза NO является токсичный диоксид азота (NO₂), который следует удалять. Для удаления NO₂ используется селективная адсорбция. Полученный оксид азота в смеси с инертным газом (обычно используется молекулярный азот N₂) закачивают в баллоны под высоким давлением и маркируют с указанием концентрации NO и NO₂.

В настоящее время значимые усилия клинических исследователей и разработчиков медицинского оборудования направлены на решение проблем, ограничивающих широкое и эффективное применение методики ингаляции оксида азота. На первом плане среди таковых находятся недостатки технологии ингаляции газа из баллонов. Малый срок хранения и высокая стоимость NO, опасность работ с баллонами под высоким давлением, а также логистические проблемы доставки ограничивают доступность NO-терапии, что стимулирует многочисленные исследования устройств синтеза оксида азота в электрическом разряде из воздуха непосредственно на месте проведения лечения. Генераторы NO для ингаляционной терапии разрабатываются на основе дуговых и искровых разрядов. В этих разрядах нарабатывается значительное количество озона, что делает газовую смесь непригодной для ингаляций. Кроме того, плазма таких разрядов близка к равновесной и значительная доля энергии расходуется на разогрев газа, который для фиксации NO необходимо резко охлаждать. Синтез NO осуществляется и в неравновесных плазмохимических системах, но



Разработчики аппарата «ТИАНОКС». Слева направо: С. Н. Буранов, В. И. Карелин, В. Д. Селемир, А. С. Ширшин

техническая реализация этих систем представляется достаточно сложным процессом.

Под руководством члена-корреспондента РАН Виктора Дмитриевича Селемира коллектив разработчиков НПЦФ ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ» нашел техническое решение реализации синтеза NO в импульсно-периодическом диффузном разряде, возбуждаемом в потоке воздуха атмосферного давления, с автоионизацией в резко неоднородном кольцевом промежутке. Электродная

система разрядной камеры с остроконечными элементами и электрическим питанием на основе источника тока с последовательным резонансным контуром и высоковольтным трансформатором обеспечивают заданные значения электрического поля и тока в канале разряда. В момент пробоя в первой фазе формируется и распространяется ионизационная волна, перекрывающая разрядный промежуток. В этой фазе разряда нарабатываются атомы кислорода, азота, молекулярные и атомные ионы. Кроме того, в это вре-



Аппарат «ТИАНОКС»

мя имеет место интенсивное излучение, исходящее из канала разряда на длине волны 337 нм.

Во второй фазе разряда напряжение на разрядном промежутке и ток через разряд обеспечивают энерговклад, достаточный для протекания плазмохимических реакций с участием колебательно-возбужденных молекул азота (N_2^*) и оксида азота (NO^*). В этой фазе средняя энергия электронов обеспечивает эффективный синтез оксида азота, но она не достаточна для образования молекул озона. Озон в газовой смеси на выходе разрядной камеры не обнаружен.

Другой полезной особенностью технологии является участие атомарного кислорода (O) по большей части в реакции образования NO, а не токсичного NO_2 . Поэтому концентрация диоксида азота по отношению к оксиду азота составляет менее 15 %.

Следующей особенностью технологии является импульсно-периодический режим питания разряда импульсами микросекундной длительности, которые формируются по специальному алгоритму. Применяемый алгоритм обеспечивает отсутствие неконтролируемых высоковольтных колебаний в разрядном контуре, что повышает точность наработки оксида азота, а микросекундная длительность импульсов питания – необходимую производительность оксида азота, низкий локальный нагрев и низкую эрозию электродов при температуре выходного газа близкой к комнатной.

Под действием излучения длиной волны 337 нм около искрового канала образуются фотоэлектроны, которые прилипают к атому кислорода и образуют ионное облако. После прекращения разряда оно перемещается вдоль электронного промежутка и под действием следующего импульса очередной искровой канал образуется в другом месте на некотором расстоянии от предыдущего. Это так же снижает общую эрозию электродов и повышает ресурс.

Таким образом, по совокупности использованных технических решений впервые в мире была разработана уникальная технология синтеза оксида азота из воздуха в газовом разряде.

Отличительными особенностями разработанной технологии являются:

- чистота газовой смеси, без примесей озона;
- отсутствие нагрева газовой смеси в процессе синтеза;
- высокая точность наработки и стабильность поддержания концентрации NO;
- возможность длительного непрерывного синтеза оксида азота.

По данной технологии создан «Аппарат для терапии оксидом азота АИТ-NO-01» – торговое название «ТИАНОКС», синтезирующий ингаляционный оксид азота из воздуха непосредственно на месте проведения терапии. Аппарат предназначен для производства, мониторинга и подачи ингаляционного оксида азота пациенту. Аппарат прошел Государственные технические испытания и токсикологические исследования как изделие медицинского назначения. В соответствии с разрешением Росздравнадзора и заключением Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации клинические испытания медицинского изделия «ТИАНОКС» были проведены в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Регистрационное удостоверение получено 22 июня 2020 г. Это дает право на производство, продажу и внедрение аппаратов.

Принцип работы аппарата «ТИАНОКС» состоит в подаче очищенного воздуха в специальную разрядную камеру посредством поршневого насоса. Разряд возбуждается импульсами длительностью в единицы микросекунд и амплитудой в 3 кВ. Блок управления позволяет регулировать концентрацию оксида азота путем изменения частоты подачи импульсов. Из разрядной камеры газовая смесь, содержащая NO и NO₂, поступает в блок очистки, где из нее селективно удаляется диоксид азота. Для этого используется адсорбер на основе гидроксида кальция. Далее NO-содержащая смесь подается в терапевтический контур. Блок мониторинга обеспечивает непрерывный контроль концентрации NO и NO₂ в дыхательном контуре, для чего проба газовой смеси отбирается максимально близко к пациенту. Проба поступает на электрохимические датчики, сигналы с датчиков обрабатываются микропроцессором. Измеряемые концентрации NO и NO₂ в ppm выводятся на дисплей. Можно задать предельные концентрации NO и NO₂, при превышении которых происходит автоматическое выключение генератора. После анализа датчиками газовая смесь подается на нейтрализатор для поглощения NO и NO₂, затем выбрасывается в атмосферу.

Клинические исследования возможности использования аппарата «ТИАНОКС» в медицинской практике убедительно показали эффективность и безопасность применения метода синтеза оксида азота из атмосферного воздуха в профилактике и лечении целого ряда заболеваний. Внедрение аппарата «ТИАНОКС» проходило под научным и методическим руководством академика РАН Александра Григорьевича Чуча-



Использование аппарата «ТИАНОКС» в Национальном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова

лина, академика РАН Евгения Владимировича Шляхто, академика РАН Геннадия Тихоновича Сухих и доктора медицинских наук Владимира Викторовича Пичугина. Работа по организации, проведению и сбору результатов клинических исследований проходила при непосредственном участии доктора медицинских наук Андрея Евгеньевича Баутина, кандидата медицинских наук Артема Александровича Бурова и кандидата медицинских наук Людмилы Владимировны Шогеновой.

В различные медицинские учреждения России уже поставлено более 50 аппаратов. «ТИАНОКС» успешно используется в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств в Национальном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова, что позволяет снижать давление и сопротивление в малом круге кровообращения, а также сокращать срок пребывания пациентов в отделении реанимации. В специализированной кардиохирургической клинической больнице им. акад. Б. А. Королева выявлено, что подача газообразного NO от аппарата «ТИАНОКС» в период операций на сердце оказывала кардиопротекторный эффект и улучшала клинические исходы операций. Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова использует аппарат «ТИАНОКС» в терапии критических состояний у новорожденных.

Несколько клиник, такие как ПОМЦ ФМБА России, Томский НИИ кардиологии и «МЕДСИ», имеют опыт практического применения аппарата «ТИАНОКС» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Отмечено, что включение NO-терапии в комплексную терапию пациентов

с COVID-19 позволяет облегчить газообмен в легких и увеличить насыщение крови кислородом, кроме того, выявлена тенденция к снижению летальности. Изучение эффективности использования аппарата «ТИАНОКС» в реабилитационной программе у постковидных больных выявлено достоверное улучшение транспорта кислорода и повышение толерантности к физической нагрузке, а при использовании NO-терапии у пациентов с постковидным синдромом в неврологической практике отмечено улучшение когнитивных функций у 80 % пациентов.

Силами сотрудников РФЯЦ-ВНИИЭФ налажен серийный выпуск аппаратов «ТИАНОКС», и к концу 2022 г. планируется реализация 200 штук. Такого количества аппаратов, конечно, не достаточно для насыщения рынка. По предварительным оценкам, общая потребность России в аппаратах «ТИАНОКС» – 12 тысяч штук. С учетом того, что время работы аппарата пять лет, надо выпускать, по крайней мере, 1000 аппаратов в год. Для реализации данной цели в ближайшее время в технопарке будет построен комплекс на 36 рабочих мест, который позволит решить эту задачу в рамках конверсионной деятельности РФЯЦ-ВНИИЭФ.

На сегодняшний день «ТИАНОКС» является единственным в мире аппаратом для ингаляционной терапии оксидом азота, в котором реализован описанный выше синтез газа методом электрического разряда в воздухе, и он имеет разрешение на использование на территории Российской Федерации. Однако подобные разработки ведутся и в других странах. В Израиле и США уже есть опытные экземпляры. На их сертификацию уйдет 2–3 года, поэтому вполне вероятно, что через сравнительно небольшое время на международном рынке возникнет конкуренция. В 2021 г. интерес к аппарату «ТИАНОКС» проявила Турция, где в медицинских учреждениях функционируют около 36 тысяч установок, использующих оксид азота в баллонах. Баллон стоит порядка 6 000 \$, а для постоянной работы требуется 1–3 штуки в неделю. Поэтому турецкие коллеги усиленно рассматривают вопрос тотальной замены всего существующего парка на аппараты типа «ТИАНОКС».

Однако при внедрении аппарата «ТИАНОКС» в медицинскую практику коллектив столкнулся с рядом трудностей. Аппарат надо доставить в конкретное медицинское учреждение, настроить и обучить персонал на нем работать. В связи с этим в ближайшее время в Нижнем Новгороде, Санкт-Петербурге, Москве и Томске планирует-

ся организация центров обучения медицинских сотрудников работе с аппаратом «ТИАНОКС». Кроме того, есть еще одна задача – сертифицировать новое производство по международному ГОСТу. Сейчас идет подготовка необходимого пакета документов, чтобы выйти на рынки СНГ, поскольку заявки есть от всех республик.

Коллектив НПЦФ продолжает разработки в области медицинского приборостроения. В настоящее время под руководством Виктора Дмитриевича Селемира ведутся работы над новой модификацией аппарата для обработки оксидом азота крови. В этом направлении усиленно работают и врачи. В частности, в Нижнем Новгороде профессор Владимир Викторович Пичугин уже проводил успешные операции с протекцией органов с помощью оксида азота во время искусственного кровообращения.

Опыт практического применения аппарата «ТИАНОКС» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией продемонстрировал необходимость повышения используемых концентраций оксида азота. Поэтому уже ведутся работы по созданию нового аппарата, рассчитанного на большую концентрацию NO, который будет доведен до уровня, необходимого для сертификации и получения регистрационного удостоверения.

В последние годы использование газов медицинского назначения набирает обороты. Ведется активное исследование возможности применения в клинической практике гелия и водорода. Но практически нигде нет исследований по совместному воздействию этих газов и оксида азота. Как известно, оксид азота расширяет кровеносные сосуды, тем самым улучшая кровообращение, а водород способен проникать в клетки головного мозга и предотвращать их разрушение. В ближайшее время в НПЦФ будет разработан аппарат, который позволит заниматься комплексной терапией водородом и оксидом азота. По предварительным оценкам, данная технология сможет применяться при лечении инсультов и других заболеваний нервной системы, с получением хороших результатов.

В перспективе в НПЦФ планируется разработка и создание порядка 10 модификаций аппаратов медицинского назначения на основе уникальной технологии синтеза оксида азота из воздуха в газовом разряде.

ВАЛУЕВА Юлия Вячеславовна –
ведущий научный сотрудник НПЦФ,
кандидат биологических наук