

ОПЫТ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИЛОПРОСТА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОСТТРОМБЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В. В. Ломиворотов, М. Н. Дерягин, С. М. Ефремов,
В. А. Шмырев, И. А. Корнилов, А. М. Чернявский

ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина МЗ РФ

Experience with Inhaled Iloprost Used in the Surgical Treatment of Chronic Postthromboembolic Pulmonary Hypertension

V. V. Lomivorotov, M. N. Deryagin, S. M. Efremov,
V. A. Shmyrev, I. A. Kornilov, A. M. Chernyavsky

Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology,
Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk

В статье описан клинический случай ингаляционного применения илопроста у больной с тяжелой дыхательной недостаточностью после тромбэндартерэктомии из легочной артерии, находящейся на вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации. С целью снижения легочной гипертензии и профилактики реперфузионных повреждений больной во время операции и первые двое суток после операции проводилась ингаляция илопроста в дозе 5 мкг каждые 3 часа. На 14-е сутки после операции на фоне удовлетворительных показателей дыхания и гемодинамики экстракорпоральная мембранная оксигенация прекращена. Спустя 4 суток больная была отлучена от аппарата искусственной вентиляции легких. Срок пребывания в палате реанимации составил 24 дня. Больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. Таким образом, периоперационное использование илопроста позволило снизить давление в легочной артерии в 2 раза, однако реперфузионные повреждения не позволили избежать выраженной дыхательной недостаточности. Данные литературы по применению илопроста у пациентов после тромбэндартерэктомии из легочной артерии единичны, а их результаты неоднозначны. Необходимы большие многоцентровые исследования данной группы пациентов. *Ключевые слова:* хроническая посттромбэмболическая легочная гипертензия, тромбэндартерэктомия из легочной артерии, илопрост, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

The paper describes a case of inhaled iloprost use in a female patient with severe respiratory failure after pulmonary artery thromboendarterectomy, who was on venovenous extracorporeal membrane oxygenation. To reduce pulmonary hypertension and to prevent reperfusion syndrome, the patient received inhaled iloprost in a dose of 5 µg every 3 hours during surgery and in the first two days after surgery. On day 14 after surgery, extracorporeal membrane oxygenation was stopped as there were satisfactory respiratory and hemodynamic parameters. Four days later, the patient was weaned from mechanical ventilation. The length of stay in the intensive care unit was 24 days. The patient was discharged from hospital in a satisfactory condition. Thus, the perioperative use of iloprost could reduce pulmonary artery pressure by twice; however, reperfusion syndrome could not prevent significant respiratory failure. The data available in the literature on the use of iloprost in patients after pulmonary artery thromboendarterectomy are single and their results are ambiguous. There is a need for large-scale multicenter studies in this group of patients. *Key words:* chronic postthromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary artery thromboendarterectomy, iloprost, extracorporeal membrane oxygenation.

Введение

Тромбэмболия легочной артерии является третьей по частоте причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта. Летальность составляет от 8 до 12% [1]. У 3,8% выживших пациентов развивается хроническая посттромбэмболическая легочная гипертензия [2]. Она характеризуется внутри-просветными организованными тромбами, сте-

нозирующим фиброзом легочной артерии, ремоделированием мелких сосудов, что приводит к прогрессированию легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности [3]. М. Riedel с коллегами показали, что у пациентов со средним давлением в легочной артерии более 50 мм.рт.ст. выживаемость в течение двух лет составляет менее 20% [4].

Существуют различные подходы к лечению хронической легочной гипертензии. Известно, что при легочной гипертензии снижен уровень простаглицлиносинтазы, что приводит к неадекватной продукции вазодилатора простаглицлина I [5]. Поэтому предлагают различные синтетические аналоги — эпопростенол, трепростенил, илопрост [6]. Другой точкой приложе-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Шмырев Владимир Анатольевич (Shmyrev V. A.)
E-mail: shmyrevv@gmail.com

ния для медикаментозной терапии являются антагонисты эндотелина, воздействующие на специфические А и В рецепторы эндотелина, мощного легочного вазоконстриктора [7]. Ингибиторы фосфодиэстеразы (3- и 5-) блокируют продукцию цАМФ (цГМФ), которые, в свою очередь, влияют на продукцию простагландинов и NO. В результате происходит дилатация сосудов малого круга кровообращения и снижение сосудистого сопротивления в нем [8].

Начиная с 1965 года, когда была выполнена первая успешная операция тромбэндартерэктомии из легочной артерии, эта операция с каждым годом становится все более популярной и является эффективным вариантом инвазивного лечения хронической посттромбэмболической легочной гипертензии [9, 10].

Клиническое наблюдение

Женщина 46 лет с диагнозом: Хроническая, рецидивирующая тромбэмболия легочной артерии (октябрь 2009 г., декабрь 2010 г., январь 2011 г.). Высокая легочная гипертензия. Хроническое легочное сердце, субкомпенсация. Хроническая сердечная недостаточность 2Б ст. Функциональный класс III (NewYorkHeartAssociation). Посттромбофлебитический синдром нижних конечностей. Генетическая тромбофилия. Дефицит антитромбина III. Пациентка поступила в клинику с целью планового оперативного вмешательства.

Согласно данным ангиопульмонографии выявлено: справа — верхнедолевая артерия проходима, среднедолевая и нижнедолевая артерии окклюзированы на уровне ствола; слева — верхнедолевая артерия — окклюзирована от устья, в артериях язычкового сегмента в стволе — субокклюзия, в стволе нижнедолевой артерии и сегментарных артериях неровность контуров с диффузным стенозированием до 60%. Прямое давление в легочной артерии 102/40 мм рт. ст. при системном 105/72 мм рт. ст. Сердечный выброс 5 л/мин. Сопротивление в малом круге кровообращения — 681 дин/сек/см⁵. С целью профилактики рецидива тромбэмболии больной выполнена установка кава-фильтра «Simon Nitinol Filter».

При обследовании по данным мультиспиральной компьютерной томографии слева выявлен массивный тромб в главной легочной артерии в области ее деления, размером 34×19×18мм со стенозом просвета более 50% с распространением в долевые ветви. Справа определяется массивный тромб в главной легочной артерии, размерами 17×30×57мм со стенозом просвета более 60–70% с распространением в средне- и нижнедолевые ветви. Перфузионная сцинтиграфия легких: имеются множественные дефекты перфузии легких сегментарного типа справа и слева.

Больной выполнена операция — тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии. После начала искусственного кровообращения начато охлаждение до 18°C. После достижения температуры, выполнена кардиоплегия кустодиолом, искусственное кровообращение остановлено. Общая продолжительность бесперфузионного периода составила 58 минут. После завершения тромбэндартерэктомии начато согревание. Время окклюзии аорты составило 125 минут. Общая продолжительность искусственного кровообращения составила 240 минут. После выполнения основного этапа операции и отключения от аппарата искусственного кровообращения давление в легочной артерии составило 94/37 мм рт. ст. при системном артериальном давлении 121/61 мм рт. ст. В качестве фармакологического метода терапии легочной гипертензии в постперфузионном периоде мы использовали ингаляционный препарат илопрост (Ventavis, Bayer). Ингаляция препарата в условиях искусственной вентиляции легких осуществлялась с помощью небулайзера AeronaBPro (Aerogen, Ireland), встроен-

ного в дыхательный контур. После отключения от искусственного кровообращения проведена ингаляция препарата в дозе 5 мкг. Давление в легочной артерии снизилось до 71/25 мм рт. ст. при системном артериальном давлении 115/60 мм рт. ст. Операция протекала без видимых осложнений.

В послеоперационном периоде, ингаляции проводились каждые 3 часа в дозировке 5 мкг за один сеанс в течение двух суток после операции. Давление в легочной артерии на фоне ингаляции илопроста удавалось контролировать на уровне менее 50% от системного давления. Через 16 часов после операции больная экстубирована на фоне удовлетворительного состояния и хорошего газового состава крови. Начиная с 3-х суток после операции начала прогрессировать легочная недостаточность, обусловленная развившимся реперфузионным синдромом легких. На фоне развившейся гипоксии производилась почечная недостаточность, потребовавшая проведения почечно-заместительной терапии. Больная переведена на искусственную вентиляцию легких с вынужденным постоянным увеличением концентрации кислорода во вдыхаемой смеси. В связи с фатальным прогрессированием гипоксии организма, было принято решение о вено-венозном подключении аппарата экстракорпоральной мембранной оксигенации. Проводилась санационная бронхофиброскопия с удалением большого количества геморрагических ступков из трахеи и главных бронхов. Проведено несколько сеансов почечно-заместительной терапии. На фоне проводимой терапии на 14-е сутки удалось постепенно снизить производительность и отключить аппарат экстракорпоральной мембранной оксигенации, дыхательная недостаточность легких разрешилась, нормализовалась функция почек. Спустя 4 суток пациентка была отлучена от аппарата искусственной вентиляции легких, еще через 3 дня удалена трахеостомическая канюля. Срок пребывания в палате реанимации составил 24 дня. Пациентка переведена в общее отделение для проведения плановой восстановительной терапии и расширения двигательного режима. В дальнейшем в отделении отмечалась положительная динамика, пациентка отмечала исчезновение одышки, повышение толерантности к физической нагрузке. Пациентка была выписана на 44-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Заживление послеоперационных швов первичным натяжением.

Результаты и обсуждение

Несмотря на совершенствование хирургической техники, тяжелые реперфузионные повреждения легких остаются одной из основных причин ранней летальности больных после тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии [11]. Реперфузионные повреждения ассоциируются с высокой ранней летальностью, длительными периодами искусственной вентиляции легких и снижением функции легких в отдаленном периоде [12]. Несмотря на то, что существует их взаимосвязь с увеличенным давлением в легочной артерии, повышенным уровнем кислорода во вдыхаемой смеси, механически увеличенным объемом вентиляции легких, гиперкапнией [13], точная причина дисфункции легочного капиллярного русла и мембран альвеол, ведущей к этому состоянию, не известна. Считается, что большой поток крови, перенаправленный в ранее окклюзированные легочные капилляры, может стать катализатором для развития реперфузионного синдрома в послеоперационных легких после выполнения тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии [14].

Реперфузионные повреждения осложняют течение раннего послеоперационного периода большинства пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, подвергшихся тромбэндартерэктомии из легочной артерии, что проявляется нарушением газообмена и прогрессивным развитием диффузного интерстициального отека легких. В большинстве случаев поддерживающая терапия, включающая искусственную вентиляцию легких, борьбу с гиперкапнией, увеличение уровня кислорода во вдыхаемой смеси, снижение давления в легочной артерии позволяет восстановить нормальную функцию легких [15].

Тем не менее, у пациентов с легочной гипертензией более 50 мм рт.ст. смертность после операции достигает до 20% [16]. Соответственно при давлении в легочной артерии более 100% от системного давления послеоперационная летальность еще выше. Для таких пациентов должна рассматриваться возможность применения дополнительной поддержки газообмена в составе немедленных реанимационных мероприятий.

Предложены различные способы профилактики и лечения реперфузионных повреждений и связанной с ним дыхательной недостаточности. Оксид азота широко применяется в хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, при операциях с искусственным кровообращением, достаточно часто сопровождающихся острым респираторным дистресс-синдромом [17]. Исследования применения оксида азота при тромбэндартерэктомии из легочной артерии единичны, а результаты их клинической значимости достаточно спорны [18].

Илопрост широко применяется при лечении первичной легочной гипертензии как изолированно, так и в комбинации с другими препаратами [19]. Ряд исследователей эффективно использовали илопрост при вторичной легочной гипертензии у детей во время операций по поводу врожденных пороков сердца [20]. В последние несколько лет проведены исследования по использованию илопроста у взрослых при операциях по поводу приобретенных пороков сердца [21].

В нашем случае использование илопроста не позволило избежать выраженного реперфузионного повреждения, однако применение препарата способствовало снижению давления в легочной артерии и одновременно сопровождалось улучшением газового состава артериальной крови. Существуют данные и об антитромбоцитарном эффекте илопроста [22], что очень важно при операциях в условиях искусственного кровообращения. Объем послеоперационной кровопотери в первые сутки после операции не отличался от такого при других кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения, что указывает на возможность безопасного применения препарата у наиболее тяжелой категории больных. В заключении стоит отметить, что данное наблюдение единично и для подтверждения эффективности и безопасности использования илопроста у больных при операциях легочной тромбэндартерэктомии требуется проведение дальнейших исследований.

Литература

1. Ермолаев А.А., Плавунов Н.Ф., Спиридонова Е.А., Стажадзе Л.Л. Динамика клинических проявлений и ЭКГ-изменений тромбоэмболии легочной артерии у больных без артериальной гипотензии в острейшем периоде. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 28–33.
2. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H., Marchioni A., Davidson B.L., Tiozzo F., Albanese P., Biasiolo A., Pegoraro C., Iliceto S., Prandoni P.; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2257–2264.
3. Moser K.M., Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993; 103 (3): 685–692.
4. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982; 81 (2): 151–158.
5. Riedel B. The pathophysiology and management of perioperative pulmonary hypertension with special emphasis on the period following cardiac surgery. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1999; 37 (2): 55–79.
6. Galie N., Hoepfer M.M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J.L., Barbera J.A., Beghetti M., Corris P., Gaine S., Gibbs J.S., Gomez-Sanchez M.A., Jondeau G., Klepetko W., Opitz C., Peacock A., Rubin L., Zellweger M., Simonneau G.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30 (20): 2493–2537.
7. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O., Robbins I.M., Frost A., Tapson V.F., Badesch D.B., Roux S., Raimisio M., Bodin F., Rubin L.J. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2001; 358 (9288): 1119–1123.
8. Lewis G.D., Shah R., Shahzad K., Camuso J.M., Pappagianopoulos P.P., Hung J., Tavakol A., Gerszten R.E., Systrom D.M., Bloch K.D., Semigran M.J. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007; 116 (14): 1555–1562.
9. Moser K.M., Rhodes P.G., Hufnagel C.C. Chronic unilateral pulmonary artery thrombosis – successful thrombendarterectomy with thirty-month follow-up observation. *N. Engl. J. Med.* 1965; 272: 1195–1199.
10. Thistlethwaite P.A., Kaneko K., Madani M.M., Jamieson S.W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 14 (5): 274–282.
11. Dartevelle P., Fadel E., Mussot S., Chapelier A., Herve P., Perrot M., Cerrina J., Ladurie F.L., Lehouerou D., Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (4): 637–648.
12. Ломиворотов В.В., Фоминский Е.В., Непомнящих В.А., Ефремов С.М., Чернявский А.М., Ломиворотов В.Н., Шилова А.Н., Караськов А.М. Влияние раствора хлорида натрия и гидроксизилкрахмала (200/0,5) на функцию легких и гемодинамику больных, оперированных с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 38–46.
13. Мороз В.В., Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А. Современные тенденции в развитии анестезиологии. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 118–122.
14. Jamieson S.W., Kapelanski D.P. Pulmonary endarterectomy. *Curr. Probl. Surg.* 2000; 37 (3): 165–252.
15. Thistlethwaite P.A., Madani M.M., Jamieson S.W. Pulmonary thromboendarterectomy surgery. *Cardiol. Clin.* 2004; 22 (3): 467–478.
16. de Perrot M., Liu M., Waddell T.K., Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 167 (4): 490–511.
17. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13–21.
18. Imanaka H., Miyano H., Takeuchi M., Kumon K., Ando M. Effects of nitric oxide inhalation after pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary thromboembolism. *Chest*. 2000; 118 (1): 39–46.
19. Madani M.M., Jamieson S.W. An insider's guide to pulmonary thromboendarterectomy: proven techniques to achieve optimal results. *Adv. Pulmonary Hypertension*. 2003; 2: 13–20.

20. Limsuwan A., Wanitkul S., Khosithset A., Attanavanich S., Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2008; 129 (3): 333–338.
21. Rex S., Schaelte G., Metzelder S., Flier S., de Waal E.E., Autschbach R., Rossaint R., Buhre W. Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: a prospective, randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (1): 65–72.
22. Bigot A., Jonville-Bera A.P., Diot E., Magro P., Diot P. Periprandial administration of inhaled iloprost: a risk factor for digestive bleeding? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73 (3): 484–485.

References

1. Ermolaev A.A., Plavunov N.F., Spiridonova E.A., Stazhadze L.L. Dinamika klinicheskikh proyavlenii i EKG-izmenenii tromboembolii legochnoi arterii u bolnykh bez arterialnoi gipotenzii v ostreishem periode. [Changes in the clinical manifestations and ECG pattern of pulmonary artery thromboembolism in patients without arterial hypotension in the acute period]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (4): 28–33. [In Russ.]
2. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H., Marchiori A., Davidson B.L., Tiozzo F., Albanese P., Biasiolo A., Pegoraro C., Iliceto S., Prandoni P.; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2257–2264.
3. Moser K.M., Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 103 (3): 685–692.
4. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982; 81 (2): 151–158.
5. Riedel B. The pathophysiology and management of perioperative pulmonary hypertension with special emphasis on the period following cardiac surgery. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1999; 37 (2): 55–79.
6. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J.L., Barbera J.A., Beghetti M., Corris P., Gaine S., Gibbs J.S., Gomez-Sanchez M.A., Jondeau G., Klepetko W., Opitz C., Peacock A., Rubin L., Zellweger M., Simonneau G.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30 (20): 2493–2537.
7. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O., Robbins I.M., Frost A., Tapson V.F., Badesch D.B., Roux S., Rainisio M., Bodin F., Rubin L.J. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1119–1123.
8. Lewis G.D., Shah R., Shahzad K., Camuso J.M., Pappagianopoulos P.P., Hung J., Tawakol A., Gerszten R.E., Systrom D.M., Bloch K.D., Semigran M.J. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients

- with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007; 116 (14): 1555–1562.
9. Moser K.M., Rhodes P.G., Hufnagel C.C. Chronic unilateral pulmonary artery thrombosis – successful thromboendarterectomy with thirty-month follow-up observation. *N. Engl. J. Med.* 1965; 272: 1195–1199.
10. Thistlethwaite P.A., Kaneko K., Madani M.M., Jamieson S.W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 14 (5): 274–282.
11. Dartevielle P., Fadel E., Mussot S., Chapelier A., Herve P., Perrot M., Cerrina J., Ladurie F.L., Lehouerou D., Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (4): 637–648.
12. Lomivorotov V.V., Fominsky E.V., Nepomnyashchikh V.A., Efremov S.M., Chernyavsky A.M., Lomivorotov V.N., Shilova A.N., Karaskov A.M. Vliyanie rastvora khlorida natriya i gidroksietilkrakhmala (200/0,5) na funktsiyu legkikh i gemodinamiku bolnykh, operirovannykh s iskusstvennym krovoobrashcheniem. [Effect of sodium chloride/hydroxyethyl starch 200/0.5 on lung function and hemodynamics in patients operated on under extracorporeal circulation]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (5): 38–46. [In Russ.]
13. Moroz V.V., Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A. Sovremennye tendentsii v razvitiie anesteziologii. [Current trends in the development of anesthesiology]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (4): 118–122. [In Russ.]
14. Jamieson S.W., Kapelanski D.P. Pulmonary endarterectomy. *Curr. Probl. Surg.* 2000; 37 (3): 165–252.
15. Thistlethwaite P.A., Madani M.M., Jamieson S.W. Pulmonary thromboendarterectomy surgery. *Cardiol. Clin.* 2004; 22 (3): 467–478.
16. de Perrot M., Liu M., Waddell T.K., Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 167 (4): 490–511.
17. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Patogenez ostrogo respiratornogo distress-sindroma. [Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (4): 13–21. [In Russ.]
18. Imanaka H., Miyano H., Takeuchi M., Kumon K., Ando M. Effects of nitric oxide inhalation after pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary thromboembolism. *Chest.* 2000; 118 (1): 39–46.
19. Madani M.M., Jamieson S.W. An insider's guide to pulmonary thromboendarterectomy: proven techniques to achieve optimal results. *Adv. Pulmonary Hypertension.* 2003; 2: 13–20.
20. Limsuwan A., Wanitkul S., Khosithset A., Attanavanich S., Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2008; 129 (3): 333–338.
21. Rex S., Schaelte G., Metzelder S., Flier S., de Waal E.E., Autschbach R., Rossaint R., Buhre W. Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: a prospective, randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (1): 65–72.
22. Bigot A., Jonville-Bera A.P., Diot E., Magro P., Diot P. Periprandial administration of inhaled iloprost: a risk factor for digestive bleeding? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73 (3): 484–485.

Поступила 08.11.11