https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225

Check for updates

Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией

Чыонг Тхи Тует[1] ✉, *Л.В.Шогенова*[1], *С.Д.Селемир*[2, 3], *А.Г.Чучалин*[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

[2] Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики: 607190, Россия, Нижегородская обл., Саров, просп. Мира, 37

[3] Саровский физико-технический институт – филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 607186, Россия, Нижегородская обл., Саров, ул. Духова, 6

Резюме

В настоящее время научный интерес вызывает терапия гиперкапнической дыхательной недостаточности (ДН) и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) оксидом азота (NO-терапия). **Целью** настоящего исследования явилась оценка эффективности ингаляционного NO у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), течение которой осложнено гиперкапнической формой ДН и вторичной ЛАГ (III группа легочной гипертензии согласно классификации Всемирной организации здравоохранения). **Материалы и методы.** В рандомизированное проспективное контролируемое исследование включены больные ХОБЛ (n = 30; возраст – 65 (62; 75) лет) с гиперкапнической ДН и ЛАГ, госпитализированные в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» в 2021 г. Больные были распределены на 2 группы: у пациентов 1-й (основной) группы проводилась NO-терапия по 90 мин в сутки в индивидуальной дозе 40–85 *ppm* в течение 2 нед. при помощи аппаратного комплекса «Тианокс» (АО «Обеспечение РФЯЦ-ВНИИЭФ», АО «Атомэнергопром» Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом», Россия). У лиц 2-й (контрольной) группы объем проводимой терапии соответствовал тяжести обострения ХОБЛ согласно рекомендациям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), 2020–2021). Оценка гемодинамики и газообмена, толерантности к физической нагрузке (ТФН) (6-минутный шаговый тест), степени сосудистой ригидности и обструктивных нарушений проводилась исходно, на 7-е и 14-е сутки. **Результаты.** У пациентов основной группы установлено снижение среднего давления в легочной артерии (38 (32; 43) мм рт. ст. *vs* 47 (44; 54) мм рт. ст.; p = 0,001), улучшение эластичности сосудов (SI) (7,03 (5,3; 19,2) м / с *vs* 12,2 (5,7; 15,1) м / с; p = 0,01), уменьшение внутрилегочного шунта крови (4,33 (3,7; 6,1) % *vs* 9,12 (7,12; 11,3) %; p = 0,01), повышение тонуса мелких артерий (62,4 (51,2; 64,3) % *vs* 58,5 (51,7; 63,8) %; p = 0,01), повышение ТФН (358,1 (320,5; 368,2) м *vs* 321,5 (280,4; 329,1) м; p = 0,001). **Заключение.** Установлено, что в период обострения ХОБЛ, осложненного гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, при использовании аэрозоля NO наблюдаются эффективное уменьшение гипоксемии, улучшение эластичности сосудов и гемодинамики малого круга кровообращения, а также повышение ТФН.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, терапия оксидом азота, легочная артериальная гипертензия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза исследования. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Выписка из протокола заседания № 194 от 16.03.20. Перед началом исследования у каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, отвечающее требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересм. 2013), и декларации ЮНЕСКО «Всеобщая декларация по биоэтике и правам человека» (2005).

Для цитирования: Чыонг Т.Т., Шогенова Л.В., Селемир С.Д., Чучалин А.Г. Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 216–225. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225

Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension

STruong Thi Tuyet[1] ✉, *Lyudmila V. Shogenova*[1], *Viktor D. Selemir*[2, 3], *Alexander G. Chuchalin*[1]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

[2] Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics: prosp. Mira 37, Nizhegorodskaya obl., Sarov, 607190, Russia

[3] Sarov Physics and Technology Institute of the National Research Nuclear University MEPhI, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Dukhova 6, Nizhegorodskaya obl., Sarov, 607186, Russia

Abstract

Therapy with inhaled nitric oxide (iNO) in patients with hypercapnic respiratory failure (RF) and pulmonary arterial hypertension (PAH) is currently of scientific interest. **The aim** of this study was to evaluate the effects of iNO therapy on COPD patients with hypercapnic RF and PAH during exacerbation of the disease. **Methods.** A randomized, prospective, controlled trial included 30 patients with COPD (age 65 (62; 75) years) with hypercapnic RF and pulmonary arterial hypertension (PAH) treated at the State Budgetary City Teaching Hospital "City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Healthcare Moscow City Department" (2021). The inclusion criteria were: $PaCO_2 \geqslant 45$ mm Hg and pulmonary artery systolic pressure PASP > 40 mm Hg as accessed by Doppler echocardiography. The patients were divided into two groups. Patients of the main group were administered iNO in the form of daily 90-minute sessons for two weeks using Tianoks device (Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics, State Corporation "Rosatom", Russia). Patients of the control group received treatment that corresponded to the severity of their COPD exacerbation according to the guidelines by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2020 – 2021. Hemodynamics and gas exchange, exercise tolerance, vascular stiffness, and obstructive disorders were assessed at baseline, on Days 7 and 14. **Results.** The main group demonstrated a decrease in PASP (38 (32; 43) mm Hg *vs* 47 (44; 54) mm Hg; $p = 0.001$), a decrease in stiffness index (SI) (7.03 m / s (5.3; 19.2) *vs* 12.2 m / s (5.7; 15.1); $p = 0.01$), decrease the pulmonary shunt fraction (Qs / Qt) (4.33% (3.7; 6.1) *vs* 9.12% (7.12; 11.3); $p = 0.01$), an increase in arterial vascular tone measured by reflective index (RI) (62.4% (51.2; 64.3) *vs* 58.5% (51.7; 63.8); $p = 0.01$), and increased exercise tolerance measured by 6-minute walking test (6MWT) (358.1 m (320.5; 368.2) *vs* 321.5 m (280.4; 329.1); $p = 0.001$) as compared to the control group. Conclusion. Our study indicates that iNO-therapy effectively reduces hypoxemia, endothelial dysfunction, improves hemodynamics, walking distance, and exercise tolerance during the exacerbation of COPD in patients with hypercapnic RF and PAH.

Key words: exacerbation of COPD, inhaled nitric oxid, pulmonary arterial hypertension.

Conflict of interests. The authors declared no conflict of interest.

Funding. The authors received no financial support for the study.

Ethical review of research. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation [extract from the meeting minutes No.194 dated March 16, 2020]. Prior to the start of the study, each patient gave a written informed consent which meets the requirements set out in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, rev. 2013) and the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights by UNESCO (2005).

For citation: Truong T.T., Shogenova L.V., Selemir V.D., Chuchalin A.G. Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 216–225 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225

Оксид азота (NO) – одна из биологически эндогенных сигнальных молекул, обладающая широким спектром эффектов, наблюдаемых в организме человека. NO играет важную роль в регуляции тонуса сосудов малого и большого кругов кровообращения, тонуса сосудов капиллярного ложа [1].

Природа NO позволяет использовать его в различных терапевтических целях. Молекулы-доноры NO, такие как органические нитраты и нитропруссид натрия, используются в качестве системных лекарственных средств для лечения легочной гипертензии (ЛГ), сердечной недостаточности, стенокардии и эректильной дисфункции [2]. При использовании ингаляционного NO доказана эффективность в лечении дыхательной недостаточности (ДН) при остром респираторном дистресс-синдроме [3].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин хронической заболеваемости и смертности в мире [4]. Факторами, при наличии которых определяется выживаемость больных ХОБЛ, является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [5–7] и гиперкапния.

В настоящее время влияние NO на клинические особенности у пациентов ХОБЛ, течение которого осложнено гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, изучено недостаточно, несмотря на имеющиеся факты о высокой эффективности медицинского газа при острой ДН [8] и ЛГ [9–11].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности ингаляционного NO у пациентов с ХОБЛ, течение которой осложнено гиперкапнической формой ДН и вторичной ЛАГ.

Материалы и методы

В рандомизированное проспективное контролируемое исследование были включены пациенты ($n = 30$), получавшие лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, а затем – в отделении пульмонологии Государственного бюджетного учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» в 2021 г.

У всех пациентов в анамнезе отмечена ХОБЛ > 2 лет с выраженными клиническими симптомами (оценка с помощью теста по ХОБЛ (COPD *Assessment Test*) – CAT > 10 баллов, с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) – mMRC ⩾ 2 баллов), признаками тяжелого обострения (кашель, одышка). У всех пациентов основной и контрольной групп проводились неинвазивная вентиляция легких в режиме создания двухфазного положительного давления в дыхательных путях (*Biphasic positive airway pressure* – BiPAP) $S / T > 15$ ч в сутки и кислородотерапия.

Объем проводимой терапии соответствовал тяжести обострения ХОБЛ согласно рекомендациям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), 2020–2021).

Критерии включения пациентов в исследование:

- парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) ⩾ 45 мм рт. ст.;

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

- систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) > 40 мм рт. ст., исследованное методом допплер-эхокардиографии (ЭхоКГ).

Критерии исключения:

- признаки хронической сердечной недостаточности (фракция выброса левого желудочка < 50 %);
- портальная ЛГ;
- тромбоэмболия легочной артерии.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, отвечающее требованиям, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересм. 2013), Всеобщей декларации по биоэтике и правам человека (ЮНЕСКО, 2005).

Дизайн исследования. У всех пациентов исходно, до момента рандомизации, проводились оценка демографических показателей, интенсивности курения, индекса массы тела, числа обострений в течение последнего года, частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления (АД); пульсоксиметрия капиллярного ложа ногтевого валика (SpO_2), ЭхоКГ с допплеровским анализом, исследование функции внешнего дыхания (ФВД).

Общая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в табл. 1.

После рандомизации пациенты были распределены на 2 группы. Основную группу (n = 15) составили больные, у которых в стандартный протокол лечения обострения ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2020–2021) была включена ингаляционная NO-терапия.

Ингаляция NO проводилась через носовую канюлю (*Intersurgical Ltd*, Великобритания), соединенную с аппаратным комплексом «Тианокс» (Акционерное общество «Обеспечение РФЯЦ-ВНИИЭФ» (Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Россия). Точное титрование подаваемой концентрации NO в носовую канюлю проводилось путем ручного регулирования. Процедура проводилась у всех пациентов основной группы. Сеансы проводились ежедневно в течение 90 мин в сутки в течение 2 нед.

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов исследуемых групп; Me (25–75) %
Table 1
Baseline characteristics of the study groups; Me (25 – 75)%

Показатель	Основная группа*	Контрольная группа*
Возраст, годы	68 (56; 70)	70 (67; 75)
Пол:		
• мужской	12	11
• женский	3	4
ИМТ, кг / м^2	27 (25; 30)	28 (25; 31)
Число курящих, *n*	15	15
Индекс курения, пачко-лет	32 (25; 35)	30 (27; 32)
Частота обострений в год	3 (2; 4)	2 (2; 3)
mMRC, баллы	4 (3; 5)	3 (2; 4)
CAT, баллы	30 (28; 34)	29 (25; 34)
Одышка по Боргу, баллы	8 (7; 9)	7 (6; 8)
ЧДД в минуту	27 (22; 29)	25 (23; 29)
ФЖЕЛ, %	45 (42; 49)	45 (43; 51)
$ОФВ_1$, %	30 (27; 42)	29 (26; 42)
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	65 (63; 68)	67 (64; 72)
ЧСС в минуту	112 (110; 119)	115 (100; 120)
САД, мм рт. ст.	145 (125; 160)	138 (125; 145)
СДЛА, мм. рт. ст.	58 (48; 64)	52 (45; 70)
Дистанция при выполнении 6-МШТ, м	172 (125,208)	178 (145; 210)
SpO_2 после 6-МШТ, %	82 (79; 84)	84 (80; 86)
PaO_2, мм рт. ст.	65 (52; 63)	69 (53; 65)
$PaCO_2$, мм рт. ст.	61 (55; 64)	63 (61,0; 67)
SaO_2, %	86 (85; 88)	87 (84; 88)

Примечание: *Me* – медиана; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; mMRC (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD *Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; ЧДД – частота дыхательных движений; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO_2 – насыщенность артериальной крови кислородом; PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; $PaCO_2$ – парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови, SaO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; * – p > 0,05.

Note: *, p > 0.05.

(14 дней), индивидуальная концентрация составляла 40–85 *ppm*. Индивидуальной считалась концентрация ингаляционного NO, при которой происходило снижение СДЛА на ⩾ 20 %, определяемое методом допплер-ЭхоКГ, которое проводилось до начала исследования после рандомизации.

У пациентов контрольной группы объем проводимой терапии соответствовал тяжести обострения ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2020–2021).

Исходно, на 7-е и 14-е сутки оценивались следующие показатели гемодинамики, газообменной функции легких, толерантности к физической нагрузке (ТФН), эластичности сосудов и обструктивных нарушений:

- индекс сосудистой ригидности (SI) и тонус мелких сосудов (RI), полученные методом плетизмографии;
- пульсоксиметрия (SpO_2);
- нагрузочный 6-минутный шаговый тест (6-МШТ);
- СДЛА;
- показатели ФВД;
- показатели газового состава артериальной крови:
  - pH;
  - парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2);
  - парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$);
  - сатурация артериальной крови (SaO_2);
- показатели газового состава венозной крови:
  - pH;
  - парциальное напряжение кислорода в венозной крови (PvO_2);
  - парциальное напряжение углекислого газа в венозной крови ($PvCO_2$);
  - сатурация венозной крови (SvO_2);
- показатели газового состава венозной крови:
  - pH;
  - парциальное напряжение кислорода в капиллярной крови (PcO_2);
  - парциальное напряжение углекислого газа капиллярной крови крови ($PcCO_2$);
  - сатурация капиллярной крови (ScO_2).

Рассчитывались также данные внутрилегочного шунта (*Qs / Qt*) по Берггрену (1942).

Для оценки выраженности симптомов использовались mMRC и CAT.

ТФН оценивалась с помощью 6-МШТ [4]. При выполнении 6-МШТ оценивались дистанция, пройденная за 6 мин, показатели SpO_2, степень одышки по шкале Борга до и после выполнения теста. Под десатурацией понималось снижение SpO_2 ⩽ 88 % [12]. Оценка SpO_2 проводилась с помощью пульсоксиметра MD300C (*Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd.*, КНР).

Оценка ФВД проводилась с помощью компьютерной спирометрии по показателям форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ; определялись также показатели бронхиального сопротивления и бронхиальной проводимости (*Master Screen Body* (*Erich Jaeger*, Германия)).

Допплер-ЭхоКГ сердца проводилась при помощи аппарата *Philips En Visor* CHD (Голландия) с применением стандартных доступов (левый парастернальный, апикальный, субкостальный).

Дизайн исследования утвержден Этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 194 от 16.03.20.

Статистический анализ. Рандомизация групп и статистический анализ полученных результатов выполнены с использованием программного обеспечения *GraphPad Prism*-8 и *Statistica* 12.0. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Рандомизация групп по исходным количественным показателям осуществлялась с помощью непарного *t*-теста и критерия Манна–Уитни, сравнение качественных данных проводилось с использованием таблиц сопряженности по критерию χ^2 с поправкой Йетса или с помощью присвоения условных значений с последующим анализом с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для того чтобы установить одновременное влияние группы и продолжительности воздействия, а также оценить взаимодействие между этими факторами, использовался двухфакторный дисперсионный анализ *Two-Way* ANOVA. Если данные были непригодны к анализу в исходном виде, использовались преобразованные в логарифмы значения, после чего проводилась проверка нормальности и преобразованные данные подвергались дисперсионному анализу. Исключение статистических выбросов проводилось с использованием критерия ROUT при $Q \leqslant 1$ %. Качественные данные описывались абсолютными (n) и относительными частотами (%). Количественные переменные представлены в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (SD) или медианы (Me). Различия считались статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в табл. 1. Пациенты исследуемых групп не различались по возрасту и длительности заболевания, однако у больных основной группы отмечены более высокие показатели интенсивности курения и частоты обострений заболевания в течение 1 года.

Клиническое состояние. У пациентов обеих групп на 14-е сутки отмечались изменения клинического статуса. На всех пациентов основной группы ($n = 15$) ингаляционная терапия NO оказала положительное воздействие.

Положительная динамика клинического состояния у больных основной группы проявлялась в снижении тахипноэ, тахикардии, улучшении субъективного состояния, одышки по Боргу, увеличении дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, повышении SaO_2 после физической нагрузки, снижении площади периферических отеков.

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Таблица 2
Динамика клинического состояния пациентов; Me (25–75) %
Table 2
Changes in the clinical condition of patients; Me (25 – 75)%

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
ЧДД в минуту	28 (25; 31)	22 (20; 24)	17 (15; 21)	29 (24,1; 30,4)	25 (23; 30)	22 (20; 25)*
ЧСС в минуту	112 (105; 118)	95 (92; 100)	91 (86; 98)*	115 (101; 118)	110 (195; 115)	101 (98; 115)
СДЛА, мм рт. ст.	58 (54; 62)	45 (42; 54)	38 (32; 43)*	52 (50; 58)	49 (45; 54)	47 (44; 54)
mMRC, баллы	4 (3; 4)	3 (3; 4)	2 (2; 3)*	3 (3; 3)	3 (2; 3)	2 (2; 3)
CAT, баллы	30 (28; 35)	27 (25; 30)	25 (24; 30)*	29 (28; 32)	25 (23; 30)	26 (25; 29)
Одышка по шкале Борга, баллы	8 (7; 8)	6 (5; 7)	4 (5; 7)*	7 (6; 8)	6 (5; 8)	5 (4; 7)
ВАШ, баллы	8 (7; 9)	6 (5; 7)	5 (4; 7)*	8 (6; 9)	7 (4; 8)	7 (6; 8)

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; mMRC (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD *Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; * – $p < 0,05$.

Note: *, $p < 0.05$.

В контрольной группе положительный эффект отмечался лишь у 11 из 15 больных, сохранялась тахикардия, одышка, отеки нижних конечностей. По мнению самих пациентов контрольной группы, их самочувствие, оцененное с помощью визуальной аналоговой шкалы, не изменилось (табл. 2).

Нагрузочный 6-минутный шаговый тест. Исходно у пациентов основной группы отмечен более низкий средний показатель дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, по сравнению с таковым у лиц контрольной группы. К концу наблюдения на 14-е сутки расстояние, пройденное в течение 6 мин, достоверно увеличилось в обеих группах. При межгрупповом сравнении результата, достигнутого на 14-е сутки, у лиц основной группы отмечен более высокий средний показатель дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ (358,1 (320,5; 368,2) м *vs* 321,5 (280,4; 329,1) м; $p < 0,05$).

У всех пациентов на фоне нагрузки фиксировалось снижение SpO_2. При сравнении SpO_2 в 1-е и 14-е сутки отмечается повышение данного показателя у больных основной (82,1 (79,1; 84,3) м *vs* 94,2 (89,5; 95,1) %; $p < 0,05$) и контрольной (84 (80; 86) % *vs* 90,1 (87,3; 93,2) %; ($p < 0,05$) группы. Однако у пациентов основной группы достигнутый результат SpO_2 после выполнения 6-МШТ был выше ($p = 0,01$).

Эластичность сосудов. Исходно в исследованной выборке величина индекса ригидности сосудов (SI) в основной группе в среднем составила 15,11 (13,8; 17,2) м / с, в контрольной группе – 16,2 (14,7; 18,1) м / с ($p < 0,01$). При терапии ингаляционным NO на 14-е сутки в сравнении с исходными данными изменения значения SI были статистически значимыми (7,03 (5,2; 8,2) м / с *vs* 15,11 (14,8; 16,2) м / с ($p = 0,01$). Данные изменения свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции сосудов на фоне ингаляционной терапии NO. У больных контрольной группы повышение значения SI на 14-е сутки не были статистически значимыми (12,2 (5,7; 7,1) м / с *vs* 6,2 (5,7; 7,1) м / с) ($p = 0,0005$).

Средние значения начальной величины RI пульсовой волны, связанной с тонусом мелких артерий, у пациентов контрольной и основной групп исходно различались – 51,4 (47,8; 58,4) % *vs* 53,2 (50,2; 59,4) %; $p < 0,01$) соответственно. На 14-е сутки ингаляционной терапии NO у больных основной группы достигнуто повышение значения RI (62,4 (51,2; 64,3) % *vs* 51,4 (47,8; 58,4) %; $p \leqslant 0,05$).

Динамика изменения кислотности, газового состава содержания лактата в артериальной крови, внутрилегочного шунтирования и давления в легочной артерии

В сравнении с исходными данными концентрация pH артериальной крови с высокой степенью значимости нормализовалась у пациентов 1-й группы на 7-е сутки (7,30 (7,28; 7,32) *vs* 7,37 (7,35; 7,40), у лиц 2-й группы – на 14-е сутки (7,30 (7,28; 7,31) 7,37 ± 0,11 (7,32; 7,40).

Парциальное давление кислорода в артериальной крови увеличивалось в группе воздействия в основной группе только на 14-е сутки с одинаково высокой степенью значимости в сравнении с таковым на 1-е и 7-е сутки, а в группе контроля – с разной степенью значимости. Разница между группами показана только на 14-е сутки в пользу основной группы (рис. 1).

Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови снижалось по ходу исследования с каждым последующим измерением (рис. 2).

Сатурация артериальной крови увеличивалась у пациентов обеих групп. Между группами отмечены статистические различия в бóльшую сторону в течение всего срока ингаляционной терапии NO у больных основной группы (рис. 3).

Содержание лактата в крови статистически значимо снизилось в обеих группах с каждым последующим измерением. Различия между группами отмечались исходно, на 7-е и 14-е сутки (рис. 4).

Расчетное значение **внутрилегочного шунта (*Qs / Qt*)** на 7-е и 14-е сутки было меньше, чем в 1-е сутки

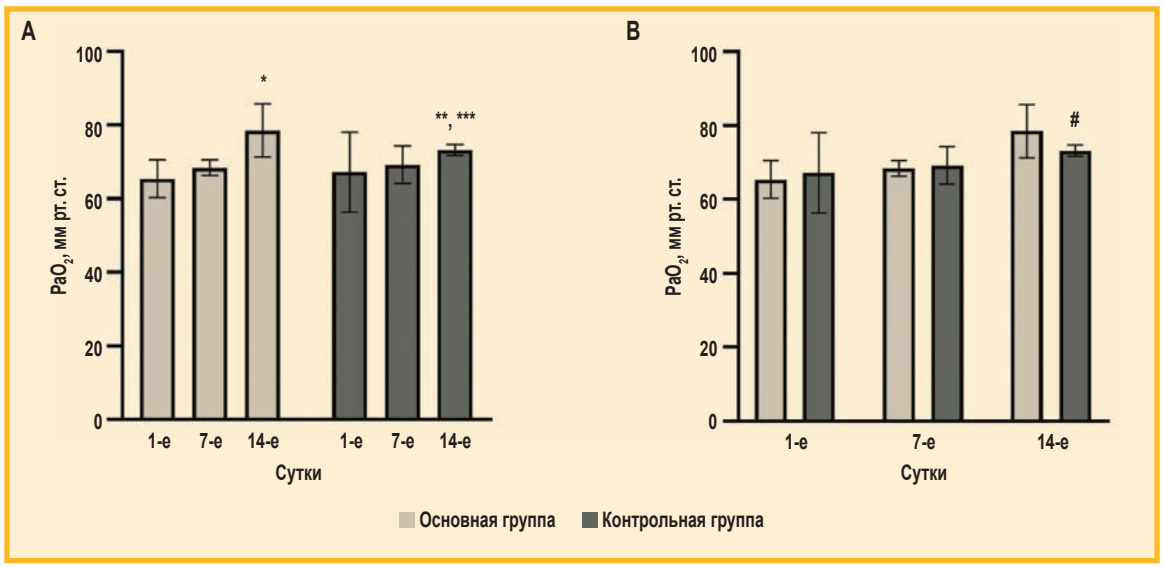

Рис. 1. Динамика изменений парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2): A – внутригрупповое сравнение; B – межгрупповое сравнение
Примечание: * – основная группа: 14 сутки *vs* 1-е, 7-е сутки ($p < 0,0001$); ** – контрольная группа: 14-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0,05$); *** – 14-е сутки *vs* 7-е сутки ($p < 0,001$); # – основная группа *vs* контрольная группа ($p < 0,0001$); Two-Way ANOVA.

Figure 1. Changes in partial oxygen tension in arterial blood (PaO_2): A, intragroup comparison; B, intergroup comparison
Note: *, main group: Day 14 *vs* Days 1, 7 ($p < 0.0001$); **, control group: Day 14 *vs* Day 1 ($p < 0.05$); ***, Day 14 *vs* Day 7 ($p < 0.001$); #, main group *vs* control group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

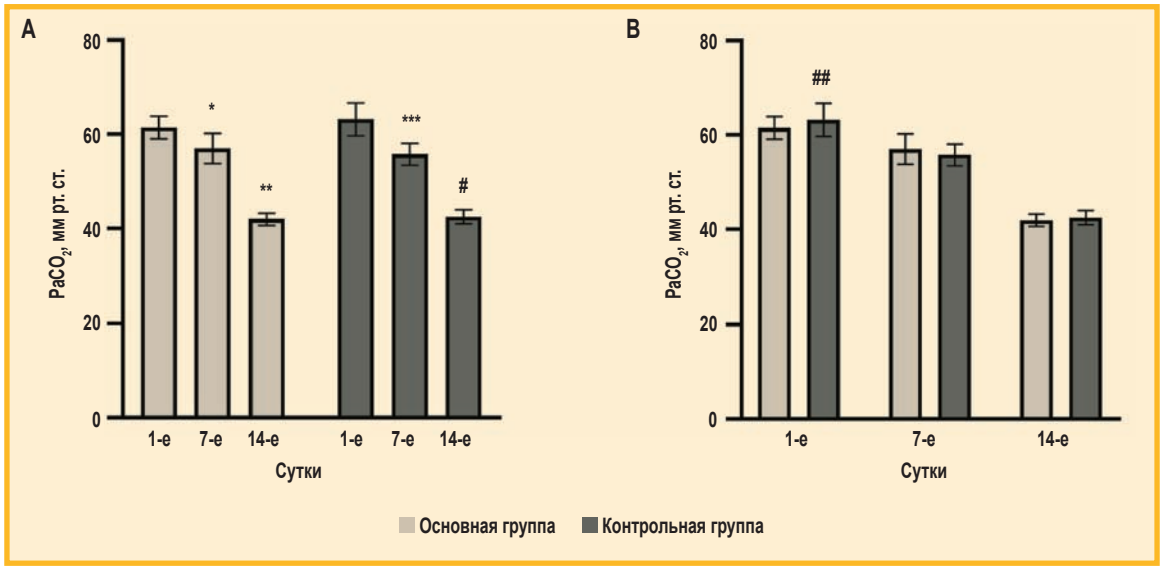

Рис. 2. Динамика изменений парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$): A – внутригрупповое сравнение; B – межгрупповое сравнение
Примечание: * – основная группа: 7-е сутки *vs* 1-е, 14-е сутки ($p < 0,0001$); ** – 14-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0,001$); контрольная группа: *** – 7-е сутки *vs* 1-е, 14-е сутки ($p < 0,0001$); # – 14-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0,0001$); ## – контрольная группа *vs* основная группа ($p < 0,0001$); Two-Way ANOVA.

Figure 2. Changes in the partial pressure of carbon dioxide in arterial blood ($PaCO_2$): A, intragroup comparison; B, intergroup comparison
Note: *, main group: Day 7 *vs* Day 1, 14 ($p < 0.0001$); **, Day 14 *vs* Day 1 ($p < 0.001$); control group: ***, Day 7 *vs* Day 1, 14 ($p < 0.0001$); #, Day 14 *vs* Day 1 ($p < 0.0001$); ##, control group *vs* main group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

у пациентов обеих групп. Различия между группами отмечались на 7-е и 14-е сутки. У пациентов основной группы величина шунта была ниже более чем на 47,5 % ($p < 0,01$) (рис. 5).

Систолическое давление в легочной артерии у больных обеих групп на 7-е и 14-е сутки было меньше, чем в 1-е сутки. Различия между группами наблюдались на 7-е и 14-е сутки (рис. 6).

Обсуждение

Терапевтическая роль ингаляционного NO (iNO) впервые продемонстрирована в 1991 г. на животной модели гипоксической ЛГ [13] и серии больных ЛГ после хирургических вмешательств [14]. По результатам этих исследований показано, что безопасная (без влияния на системный кровоток) дилатация легочных

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

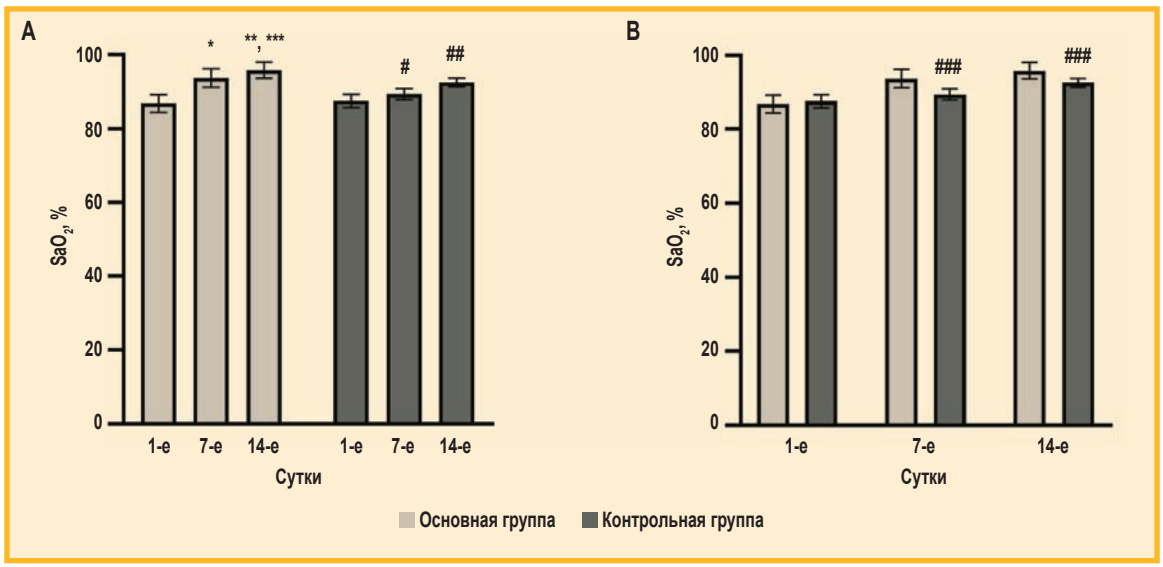

Рис. 3. Динамика изменения сатурации артериальной крови (SaO_2): A – внутригрупповое сравнение; B – межгрупповое сравнение
Примечание: * – основная группа: 7-е сутки *vs* 1-е, 14-е сутки($p < 0{,}0001$); ** – 14-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}001$); контрольная группа: *** – 7-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}0001$); # – 14-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}0001$); ## – 14-е сутки *vs* 7-е сутки ($p < 0{,}01$); ### – основная группа *vs* контрольная группа ($p < 0{,}0001$); Two-Way ANOVA.

Figure 3. Changes in arterial blood oxygen saturation (SaO_2): A, intragroup comparison; B, intergroup comparison
Note: *, main group: Day 7 *vs* Day 1, 14 ($p < 0.0001$); **, Day 14 *vs* Day 1 ($p < 0.001$); control group: ***, Day 7 *vs* Day 1 ($p < 0.0001$); #, Day 14 *vs* Day 1 ($p < 0.0001$); ##, Day 14 *vs* Day 7 ($p < 0.01$); ###, main group *vs* control group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

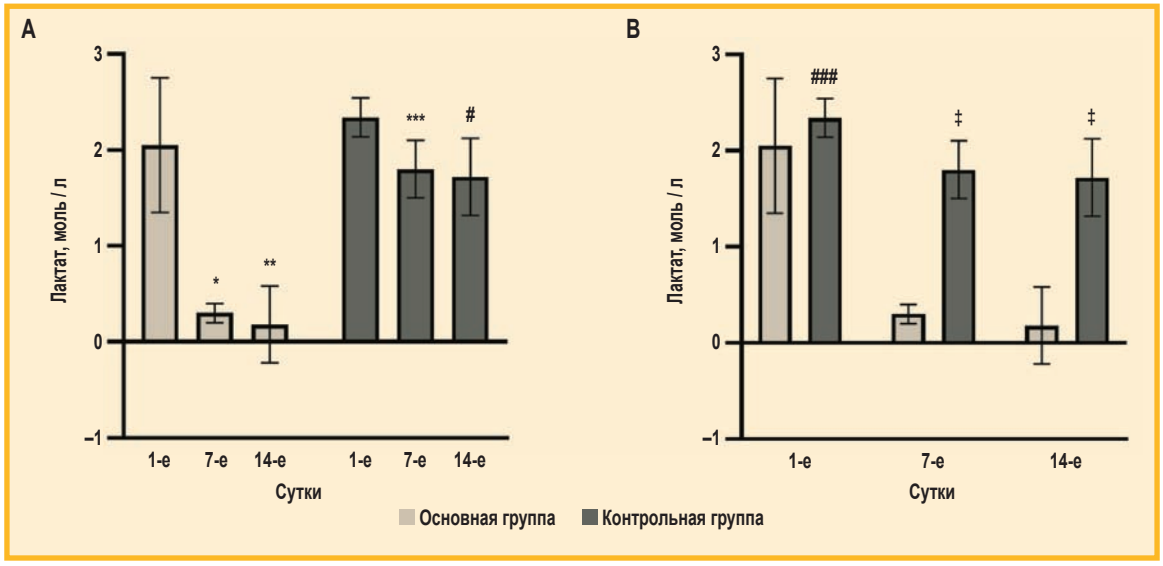

Рис. 4. Динамика изменения уровня лактата артериальной крови: A – внутригрупповое сравнение; B – межгрупповое сравнение
Примечание: * – основная группа: 7-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}0001$); ** – 14-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}0001$); контрольная группа *** – 7-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}0001$); # – 14-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}0001$); ## – 14-е сутки *vs* 7-е сутки ($p < 0{,}0001$); ### – основная группа *vs* контрольная группа ($p < 0{,}05$); ‡ – основная группа *vs* контрольная группа ($p < 0{,}0001$); Two-Way ANOVA.

Figure 4. Changes in the level of arterial blood lactate: A, intragroup comparison; B, intergroup comparison
Note: *, main group: Day 7 *vs* Day 1 ($p < 0.0001$); **, Day 14 *vs* Day 1 ($p < 0.0001$); control group ***, Day 7 *vs* Day 1 ($p < 0.0001$); #, Day 14 *vs* Day 1 ($p < 0.0001$); ##, Day 14 *vs* Day 7 ($p < 0.0001$); ###, main group *vs* control group ($p < 0.05$); ‡, main group *vs* control group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

сосудов развивается при очень низкой концентрации NO (5–80 *ppm*) во вдыхаемом воздухе. Ингаляционный NO-вазодилататор вырабатывается эндотелиальными клетками, следовательно, имеет естественное происхождение [10].

Кроме легочного вазодилатирующего эффекта, ингаляционный NO обладает рядом других эффектов на функции респираторной системы. Так, продемонстрировано, что при ингаляции NO, кроме бронходилатации, наблюдаются противовоспалительный и антипролиферативный эффекты. При воздействии ингаляционного NO выборочно расширяется легочная сосудистая система и за счет активного связывания гемоглобина оказывается минимальное воздействие на сосуды большого круга кровообращения [15]. При ингаляционной терапии NO увели-

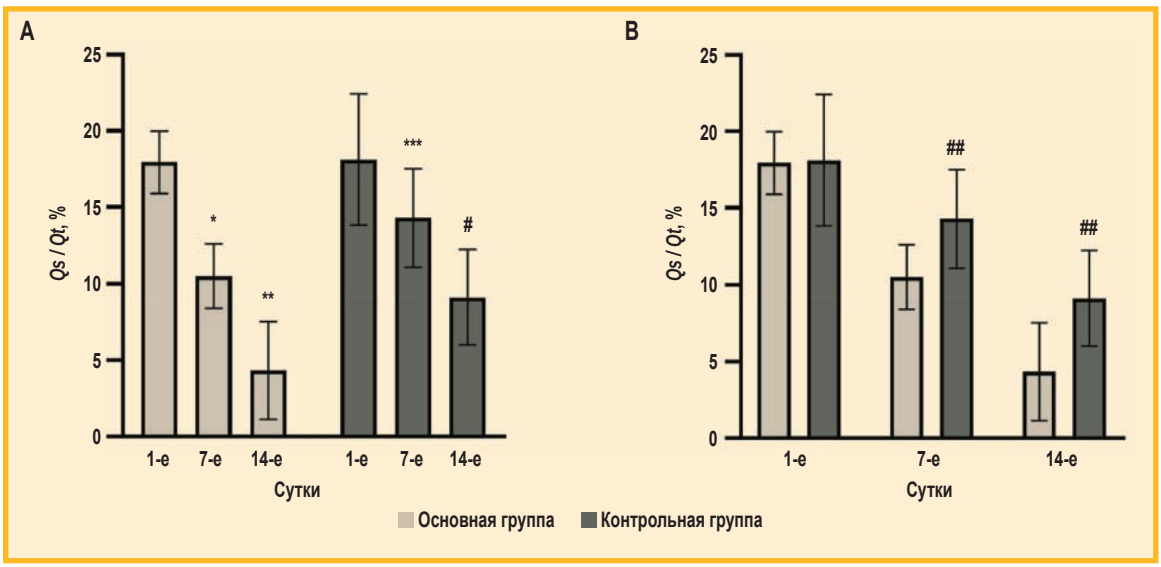

Рис. 5. Динамика уровня внутрилегочного шунта (*Qs / Qt*): А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение
Примечание: * – основная группа: 7-е сутки *vs* 1-е, 14-е сутки ($p < 0{,}0001$); ** – 14-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}001$); контрольная группа: *** – 7-е сутки *vs* 1-е, 14-е сутки ($p < 0{,}0001$); # – 14-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}0001$); ## – контрольная группа *vs* основная группа ($p < 0{,}0001$); Two-Way ANOVA.

Figure 5. Changes in the level of intrapulmonary shunt (*Qs/Qt*): A, intragroup comparison; B, intergroup comparison
Note: *, main group: Day 7 *vs* Day 1, 14 ($p < 0.0001$); **, Day 14 *vs* Day 1 ($p < 0.001$); control group: ***, Day 7 *vs* Day 1, 14 ($p < 0.0001$); #, Day 14 *vs* Day 1 ($p < 0.0001$); ##, control group *vs* main group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

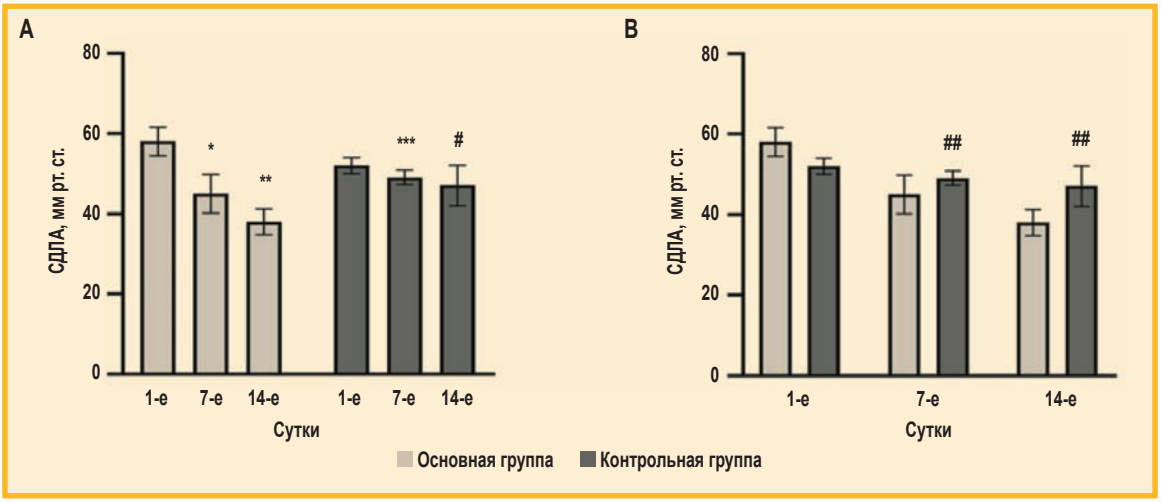

Рис. 6. Динамика систолического давления в легочной артерии: А – внутригрупповое сравнение; В – межгрупповое сравнение
Примечание: * – основная группа: 7-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}0001$); #** – 14 сутки *vs* 1-е, 7-е сутки ($p < 0{,}0001$); контрольная группа: *** – 7-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}001$); *** – 14-е сутки *vs* 1-е сутки ($p < 0{,}001$); # – 14-е сутки *vs* 1-е, 7-е сутки ($p < 0{,}0001$); ## – 7-е сутки *vs* 14-е сутки; основная группа *vs* контрольная группа ($p < 0{,}0001$); Two-Way ANOVA

Figure 6. Changes in systolic pressure in the pulmonary artery: A, intragroup comparison; B – intergroup comparison
Note: *, main group: Day 7 *vs* Day 1 ($p < 0.0001$); **, Day 14 *vs* Days 1, 7 ($p < 0.0001$); control group: ***, Day 7 *vs* Day 1 ($p < 0.001$); ***, Day 14 *vs* Day 1 ($p < 0.001$); #, Day 14 *vs* Day 1, 7 ($p < 0.0001$); ##, Day 7 *vs* Day 14; main group *vs* control group ($p < 0.0001$); Two-Way ANOVA.

чивается PaO_2 путем расширения легочных сосудов отделов легкого с лучшей вентиляцией, а легочный кровоток перераспределяется от отделов с низким уровнем вентиляции / перфузии к отделам с нормальными уровнями, что продемонстрировано в настоящей работе.

Продемонстрированы уникальные преимущества ингаляционного NO в клиническом применении на фоне стандартной медикаментозной терапии и неинвазивной вентиляции легких. Изначально у всех пациентов исследуемой когорты отмечались признаки эндотелиальной дисфункции и ЛАГ как проявления гипоксемии и гиперкапнии. Улучшение показателей SI и RI, статистически достоверное снижение СДЛА являются следствием вазодилатирующего эффекта ингаляционного NO.

У всех пациентов обеих групп наблюдались признаки гипоксемии, гиперкапнии, нарушение транспорта кислорода, метаболизма лактата, высокие показатели внутрилегочного шунта крови. Статистически

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

достоверное повышение уровней PaO_2, SaO_2, снижение фракции шунта крови на фоне ингаляции NO связано с улучшением микроциркуляции, оксигенации и физиологическими механизмами, помогающими компенсировать последствия легочной вазоконстрикции [16, 17]. Таким образом, при улучшении кровообращения и транспорта кислорода восстанавливается уровень лактата, снижается анаэробная нагрузка на организм и повышается ТФН.

Заключение

По результатам исследования установлено, что в период обострения ХОБЛ, осложненного гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, при использовании аэрозоля NO наблюдаются эффективное уменьшение гипоксемии, улучшение эластичности сосудов и гемодинамики малого круга кровообращения, а также повышение ТФН.

Литература / References

1. Steudel W., Hurford W.E., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology*. 1999; 91 (4): 1090–1121. DOI: 10.1097/00000542-199910000-00030.
2. Levine A.B., Punihaole D., Levine T.B. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology*. 2012; 122 (1): 55–68. DOI: 10.1159/000338150.
3. Bloch K.D., Ichinose F., Roberts J.D. Jr, Zapol W.M. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc. Res*. 2007; 75 (2): 339–348. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.04.014.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: *https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.0-11Nov20_WMV.pdf*
5. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365. / Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: clinical course, survival and mortality predictors. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365 (in Russian).
6. Barberà J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 2003; 21 (5): 892–905. DOI: 10.1183/09031936.03.00115402.
7. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981; 36 (10): 752–758. DOI: 10.1136/thx.36.10.752.
8. George I., Xydas S., Topkara V.K. et al. Clinical indication for use and outcomes after inhaled nitric oxide therapy. *Ann. Thorac. Surg*. 2006; 82 (6): 2161–2169. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.06.081.
9. Klinger J.R., Mandel J., Finlay G. Inhaled nitric oxide in adults: Biology and indications for use. *UpToDate*. Available at: *https://www.uptodate.com/contents/inhaled-nitric-oxide-in-adults-biology-and-indications-for-use*
10. Öztürk E., Haydin S., Tanıdır İ.C. et al. Use of inhaled nitric oxide in pediatric cardiac intensive care unit. *Turk Kardiyol. Dern. Ars*. 2016; 44 (3): 196–202. DOI: 10.5543/tkda.2015.23255.
11. Cockrill B.A., Kacmarek R.M., Fifer M.A. et al. Comparison of the effects of nitric oxide, nitroprusside, and nifedipine on hemodynamics and right ventricular contractility in patients with chronic pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 119 (1): 128–136. DOI: 10.1378/chest.119.1.128.
12. Lama V.N., Flaherty K.R., Toews G.B. et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 168 (9): 1084–1090. DOI: 10.1164/rccm.200302-219OC.
13. Frostell C., Fratacci M.D., Wain J.C. et al. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation*. 1991; 83 (6): 2038–2047. DOI: 10.1161/01.cir.83.6.2038.
14. Pepke-Zaba J., Higenbottam T.W., Dinh-Xuan A.T. 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.
15. Tworetzky W., Bristow J., Moore P. et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Lancet*. 2001; 357 (9250): 118–120. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03548-0.
16. Thabut G., Brugière O., Lesèche G. et al. Preventive effect of inhaled nitric oxide and pentoxifylline on ischemia/reperfusion injury after lung transplantation. *Transplantation*. 2001; 71 (9): 1295–1300. DOI: 10.1097/00007890-200105150-00019.
17. Sitbon O., Brenot F., Denjean A. et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 151 (2, Pt 1): 384–389. DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842196.

Поступила 22.03.22
Принята к печати 28.03.22
Received: March 22, 2022
Accepted for publication: March 28, 2022

Информация об авторах / Author Information

Чыонг Тхи Тует – аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (977) 713-15-18; e-mail: drtuyet@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-4049-1994*)
Truong Thi Tuyet, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (977) 713-15-18; e-mail: drtuyet@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-4049-1994*)

Шогенова Людмила Владимировна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (926) 215-37-06; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN-код: 6210-7482, ORCID: *https://orcid.org/0000000192859303*)
Lyudmila V. Shogenova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (926) 215-37-06; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN: 6210-7482, ORCID: *https:// orcid.org/0000000192859303*)

Селемир Виктор Дмитриевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор научно-производственного центра физики Российского федерального ядерного центра – Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики, профессор Саровского физико-технического института – филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»»; тел.: (985) 923-28-24; e-mail: selemir@vniief.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9344-0595*, SPIN: 8060-4296)
Viktor D. Selemir, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Research and Production Center for Physics, Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics, Professor, Sarov Physics and Technology Institute of the National Research Nuclear University MEPhI, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (985) 923-28-24; e-mail: selemir@vniief.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9344-0595*, SPIN: 8060-4296)

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии

педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID*: https://orcid.org/0000-0002-6808-5528*)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID*: https://orcid. org/0000-0002-6808-5528*)

Участие авторов

Чыонг Тхи Тует – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи (30 %)
Шогенова Л.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи (30 %)
Селемир В.Д. – концепция и дизайн исследования, редактирование (20 %)
Чучалин А.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи (20 %)
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Truong Thi Tuyet – concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical analysis, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article (30%)
Lyudmila V. Shogenova – concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical analysis, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article (30%)
Viktor D. Selemir – concept and design of the study, editing (20%)
Alexander G. Chuchalin – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article (20%)
All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

The article is licensed by CC BY-NC-ND 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/