

Ингаляционный оксид азота: возможности улучшения оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме

В.А.Штабницкий^{1,2}, А.Г.Чучалин^{1,2}

1 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова" Минздрава России: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Несмотря на общий прогресс при ведении пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), общая летальность продолжает оставаться высокой. Обязательным компонентом ведения больных с ОРДС является искусственная вентиляция легких. При назначении таким пациентам ингаляционного оксида азота (iNO) в целях улучшения оксигенации эффективно улучшается газообмен. **Цель:** определение места iNO в комплексной терапии ОРДС. **Материалы и методы:** в исследовании принимали участие пациенты с ОРДС ($n = 30$) среднетяжелого и тяжелого течения. Индекс оксигенации (ИО) (отношение показателей парциального давления кислорода в артериальной крови – PaO_2 и содержания кислорода во вдыхаемом воздухе – FiO_2) составил $113,3 \pm 33,7$; фракция шунта (Q_s / Q_t) – $40,5 \pm 12,9$ %; оценка по шкалам степени тяжести *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) – $20,3 \pm 1,9$ балла, повреждения легких (*Lung Injury Score*) – $2,7 \pm 0,7$ балла. С целью улучшения оксигенации всем пациентам назначался iNO в дозе от 5 ppm, критерием ответа на терапию был прирост ИО $PaO_2 / FiO_2 > 20$ %. **Результаты:** ответ на терапию отмечен у 62 % больных; наблюдался закономерный прирост ИО PaO_2 / FiO_2 со 107,5 до 172,5 ($p < 0,05$); уменьшение Q_s / Q_t – с 39,3 до 27,9 ($p < 0,05$). У ответивших на терапию пациентов достоверно отмечались более выраженное нарушение оксигенации и нормальные показатели центральной гемодинамики; iNO не оказывал влияния на прогноз при ОРДС; медиана выживаемости была на 3 дня больше у больных, получавших iNO, однако данная разница была статистически недостоверной. **Заключение:** iNO является одним из эффективных способов улучшения оксигенации при ОРДС. На терапию iNO лучше отвечают пациенты с тяжелым ОРДС и нормальными показателями центральной гемодинамики.

Ключевые слова: ОРДС, дыхательная недостаточность, оксид азота.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186

Inhaled nitric oxide: way to improve oxygenation in acute respiratory distress syndrome

V.A.Shtabnitskiy^{1,2}, A.G.Chuchalin^{1,2}

1 – Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

2 – State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Summary

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an actual problem of the modern medicine. Despite current progress in management of such patients, an all-cause mortality is still very high. Mandatory approach to all ARDS patients is mechanical ventilation (MV). There are several additional ways to increase oxygenation rate in ARDS; inhaled nitric oxide (iNO) is one of them. **Aims:** The aim of our study was to determine a role of iNO in therapy of ARDS. **Methods:** We involved 30 patients with moderate to severe ARDS, PaO_2 / FiO_2 , 113.3 ± 33.7 ; Q_s / Q_t , 40.5 ± 12.9 %; APACHE II score, 20.3 ± 1.9 ; Lung Injury Score, 2.7 ± 0.7 . iNO was administered to all patients in a starting dose of 5 ppm titrated to get positive response with PaO_2 / FiO_2 increase > 20 % from baseline. **Results:** 62 % of patients positively responded to the therapy. We observed an increase in PaO_2 / FiO_2 from 107.5 to 172.5 ($p < 0.05$) and a decrease in Q_s / Q_t from 39.3 to 27.9 ($p < 0.05$). Responders had statistically significantly worse oxygenation and better hemodynamics (cardiac output) parameters comparing to non-responders. iNO did not alter survival rate; patients treated with iNO had median survival time 3 days longer but this difference was not statistically significant. **Conclusions:** iNO is an effective way to improve oxygenation in ARDS patients. Better response was seen in patients with severe ARDS and stable central hemodynamics.

Key words: ARDS, respiratory failure, nitric oxide.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – это клинический синдром, связанный с первичным или вторичным повреждением всех слоев альвеолярно-капиллярной мембраны (эндотелиального, альвеолярного, интерстиция) эндо- и экзотоксическими факторами [1]. ОРДС характеризуется острым, в течение 7 дней, началом с появлением двусторонних инфильтратов при рентгенографическом или компьютерно-томографическом исследовании легких, гипоксемией с индексом оксигенации (ИО) (отношение показателей парциального давления кис-

лорода в артериальной крови – PaO_2 и фракции кислорода в дыхательной смеси – $FiO_2 \geq 300$ мм рт. ст.) при вентиляции с положительным давлением на выдохе ≥ 5 см вод. ст. и отсутствии данных за левожелудочковую недостаточность [2]. Впервые ОРДС описан D.G.Ashbaugh (1967) в виде серии случаев тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности (ДН) [3].

По данным разных авторов, ОРДС встречается от 1,5 до 17,9 случаев на 100 тыс. населения [3, 4]. Летальность при ОРДС в настоящее время снижается:

если к моменту описания синдрома ее частота составила 60–40 %, то в исследованиях ARDS Network (2000) – уже 35 %, а в работах [6–8] – 20 %. ДН при ОРДС рефрактерна к кислородотерапии, в большинстве случаев при развитии ОРДС необходима длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Достаточно подробно описано вентилятор-ассоциированное повреждение легких, связанное с баротравмой легких и перерастяжением альвеол при ИВЛ, повторным открытием и схлопыванием альвеол, а также с наличием высоких фракций кислорода в дыхательной смеси [9, 10]. Для снижения степени повреждения легких при ИВЛ была сформирована концепция "протективной вентиляции", когда дыхательный объем ограничивается 6–8 мл / кг массы тела, а давление плато – 35 см вод. ст. При использовании данной методики кардинально изменился подход к вентиляции, и по результатам исследования ARDS Network летальность при ОРДС снизилась на 22 % [11, 12]. С целью избавления от травмирующих факторов ИВЛ предложены дополнительные способы улучшения оксигенации: использование ингаляционного оксида азота (iNO), заместительная терапия сурфактантом, высокочастотная вентиляция легких и вентиляция в положении больного на животе (*prone position*) [13–16].

iNO – это высокорезистентный газ, обладающий свойством селективного вазодилатора [17]. В комплексной терапии ОРДС iNO используется с 1993 г. [18]. Несмотря на явное улучшение показателей оксигенации [19, 20], при терапии iNO прогноз не улучшается, что было подтверждено в рандомизированном исследовании [21]. Несмотря на отсутствие влияния на выживаемость, iNO является одним из эффективных методов коррекции гипоксемии при ОРДС [22].

Целью настоящего исследования явилось определение места iNO как средства симптоматической помощи у пациентов с ОРДС при ИВЛ.

Материалы и методы

В открытое сравнительное проспективное исследование были включены пациенты, находившиеся на ИВЛ, с ОРДС I и II стадии различной этиологии (ИО PaO₂ / FiO₂ < 200 мм рт. ст.; потребность в FiO₂ > 60 %, уровень положительного давления на выдохе (PEEP) > 10 см вод. ст.). Из исследования исключались пациенты с острой левожелудочковой недостаточностью и другими причинами ДН, в т. ч. с хронической легочной патологией до развития настоящего заболевания. При поступлении состояние больных оценивалось по шкалам степени тяжести – *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) и повреждения легких – *Lung Injury Score* (LIS), с помощью которой оценивается степень повреждения легких по показателю ИО PaO₂ / FiO₂, необходимому уровню PEEP, статическому комплаенсу (C_{stat}), выраженностью рентгенологической инфильтрации легких. Проводился бактериологический посев жидких сред организма, в т. ч. крови;

оценивались: уровень системного воспаления по показателю С-реактивного белка (СРБ); показатели транспорта кислорода по результатам оценки кислотно-щелочного состояния артериальной и венозной крови, в т. ч. ИО PaO₂ / FiO₂; альвеолярно-артериальный градиент (A–a O₂); фракция шунта (Qs / Qt); доставка кислорода (DO₂); потребление кислорода (VO₂); коэффициент утилизации кислорода (VO₂ / DO₂); центральная гемодинамика по показателям сердечного выброса (СВ), который, в свою очередь, определялся методом импедансной кардиографии.

Всеми участниками исследования подписано информированное согласие. Протокол исследования и форма информированного согласия были утверждены на заседании Этического комитета ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России от 03.09.11 № 1-11/04/20.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ *Statistica 10.0 для Windows*. Данные проверялись на нормальность с помощью W-теста Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные были представлены как *Mean ± SD*, в случае ненормального распределения – как *Med ± IQR* (25–75 %). Для сравнения нормальных величин использовался парный t-критерий Стьюдента. Для сравнения 2 зависимых выборок, которые не подчинялись нормальному распределению, использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения 2 независимых выборок, которые не подчинялись нормальному распределению, был использован W-критерий Уилкоксона для связанных выборок. Корреляционная зависимость рассчитывалась по методу Спирмена. Различия между группами считались значимыми при *p* < 0,05.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены пациенты с ОРДС (*n* = 30) различной этиологии, в т. ч. внелегочной (63,3 %) (табл. 1).

Средний возраст составил 50,3 ± 12,1 года; длительность ИВЛ – 22,3 ± 10,3 дня, из них iNO назначался в среднем на 4,3 ± 2,2 дня; оценка по шкалам APACHE II – 20,3 ± 1,9 балла (с прогнозом летального исхода – 35,5 ± 6,9 %), LIS – 2,7 ± 0,7 балла.

Таблица 1
Этиологическая структура пациентов с ОРДС
Table 1
Etiological spectrum of ARDS

Причина ОРДС	Число больных, n (%)
Панкреонекроз и перитонит	11 (36,7)
Перитонит М	3 (10)
Массивное оперативное вмешательство	3 (10)
Политравма	1 (3,3)
Гнойная инфекция мягких тканей	1 (3,3)
Внутрибольничная пневмония	6 (20)
Аспирационная пневмония	3 (10)
Внебольничная пневмония	2 (6,7)

У всех пациентов установлены выраженные нарушения оксигенации: ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ составил $113,3 \pm 33,7$; $\text{A-a O}_2 - 531,6 \pm 82,0$ мм рт. ст.; $\text{Qs} / \text{Qt} - 40,5 \pm 12,9$ %. Несмотря на нарушения оксигенации, в пределах нормы оставались следующие показатели: $\text{DO}_2 - 921,4 \pm 268,5$ мл / мин; $\text{VO}_2 - 225,7 \pm 116,0$ мл / мин; $\text{VO}_2 / \text{DO}_2 - 24,3 \pm 8,9$ %. Показатели СВ составили $6,1 \pm 2,0$ л / мин; концентрации СРБ — $167,6 \pm 82,6$ мг / л. Для поддержания должной оксигенации требовались высокие показатели FiO_2 и РЕЕР — $71,2 \pm 9,7$ % и $12,0 \pm 2,3$ см. вод. ст. соответственно. Детальная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Всем пациентам назначался iNO в дозе 5 ppm с последующей титрацией дозы до минимально эффективной. Критерием ответа являлся прирост ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ на ≥ 20 %. Положительный ответ наблюдался у 18 (62 %) больных, средний прирост составил $64,0 \pm 39,7$ %. На фоне терапии iNO у ответивших наблюдался достоверный прирост показателей оксигенации: ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 -$ с $107,5$ ($81,0-134,0$) до $172,5$ ($148,9-194,6$) ($p < 0,001$); $\text{A-a O}_2 -$ с $554,5$ ($537,0-583,0$) до $258,0$ ($192,7-381,4$) ($p < 0,001$); $\text{Qs} / \text{Qt} -$ с $39,3$ ($33,6-46,9$) до $27,9$ ($25,7-31,3$) ($p < 0,001$); рис. 1.

После получения прироста оксигенации снижались параметры ИВЛ, которые потенциально могут повредить легочную ткань: $\text{FiO}_2 -$ с $72,5$ ($65,0-80,0$) до $60,0$ ($45,0-70,0$ %) ($p < 0,001$); РЕЕР — с $12,0$ ($10,0-15,0$) до $10,0$ ($9,0-12,0$) ($p < 0,001$). На фоне улучшения оксигенации и изменения параметров ИВЛ достоверно улучшались показатели СВ: с $6,0$ ($5,0-7,4$) до $7,5$ ($7,0-8,0$) л / мин ($p = 0,036$), в результате наблюдалось улучшение DO_2 с $873,2$ ($742,0-1008,0$) мл / мин vs $1038,0$ ($908,9-1178,0$) мл / мин ($p = 0,003$). Показатели VO_2 и коэффициент $\text{VO}_2 / \text{DO}_2$ достоверно не изменялись (рис. 2).

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов
Table 2
Clinical characterization of patients

Показатель	Mean \pm SD
Возраст, годы	50,3 \pm 12,1
Индекс массы тела, кг / м ²	30,5 \pm 5,5
Длительность ИВЛ, дни	22,3 \pm 10,3
Длительность нахождения в стационаре, дни	27,7 \pm 13,2
АРАСНЕ II, баллы	20,3 \pm 3,5
Прогноз летальности, %	35,5 \pm 6,9
LIS, баллы	2,7 \pm 0,7
$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$	113,3 \pm 33,7
A-a O_2 , мм рт. ст.	531,6 \pm 82,0
Qs / Qt , %	40,5 \pm 12,9
DO_2 , мл / мин	921,2 \pm 268,5
VO_2 , мл / мин	225,7 \pm 116,0
$\text{VO}_2 / \text{DO}_2$, %	24,3 \pm 8,7
СВ, л / мин	6,1 \pm 2,0
СРБ, мг / л	167,6 \pm 82,6

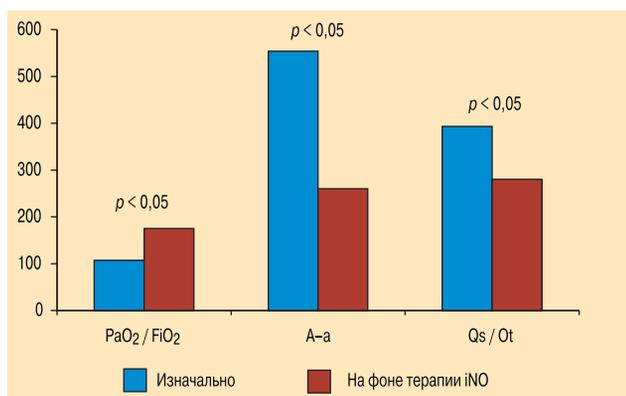


Рис. 1. Изменение показателей оксигенации на фоне терапии iNO
Figure 1. Change in oxygenation parameters under treatment with iNO

Проанализированы причины отсутствия ответа на терапию iNO: показатели СВ у ответивших и не ответивших различались — $6,0$ ($5,0-7,4$) л / мин vs $5,0$ ($4,4-5,3$) л / мин ($p = 0,002$) соответственно. Также установлены различия по ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$: у пациентов с изначально более выраженными нарушениями оксигенации (ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 = 107,5$ ($59,0-174,0$)) наблюдался ответ на терапию iNO, тогда как у больных с менее выраженным нарушением оксигенации (ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 = 123,5$ ($78,0-186,0$)) iNO ответ был понижен; разница между группами была достоверна ($p = 0,031$). При проведении корреляционного анализа выявлена обратная достоверная корреляционная связь между начальным ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ и процентом его прироста ($r = -0,47$; $p < 0,05$) (рис. 3).

Также была выявлена прямая корреляционная связь между начальным показателем СВ и абсолютным приростом ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$. У пациентов с низким СВ наблюдался менее выраженный прирост ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ на фоне терапии iNO, у некоторых — даже отрицательный, тогда как у больных с нормальными показателями центральной гемодинамики наблюдался положительный прирост; данная связь носила также достоверный характер ($r = 0,56$; $p < 0,05$) (рис. 4).

Прирост ИО не различался в группах легочного и внелегочного ОРДС. Так, в группе легочного ОРДС средний прирост ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ составил $46,0$

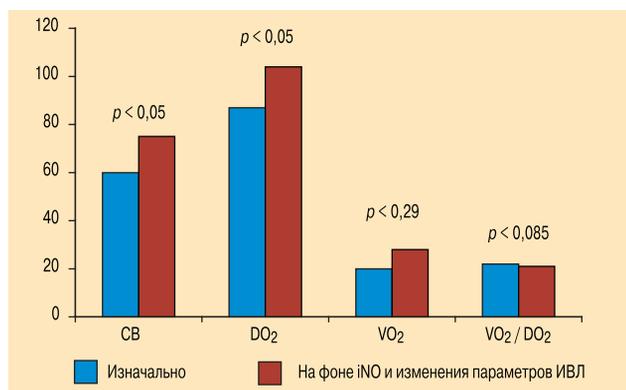


Рис. 2. Изменение центральной гемодинамики и транспорта кислорода после коррекции параметров ИВЛ
Figure 2. Change in the central hemodynamics and oxygen transport after adjustment of mechanical ventilation parameters

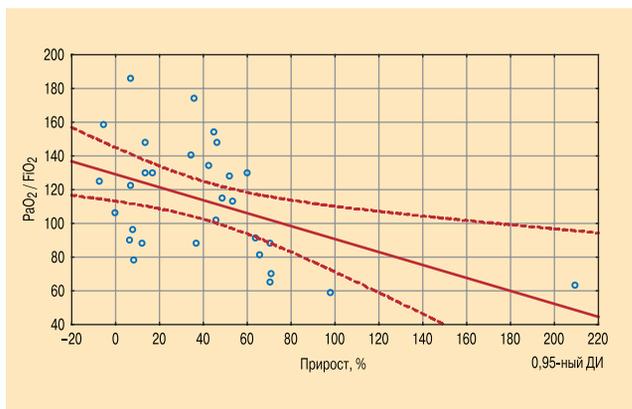


Рис. 3. Корреляционная связь между процентом прироста и исходными показателями ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$

Примечание: 0,95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

Figure 3. Correlation between increase in $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ in percent and baseline $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$

(13,5–60,0) %, тогда как у пациентов с внелегочным ОРДС средний прирост составил 36,2 (8,5–63,8) %; разница между показателями была недостоверной ($p > 0,05$). В группе пациентов с легочным ОРДС на терапию iNO ответили 8 (72 %) из 11 пациентов, тогда как в группе с внелегочным ОРДС – 10 (53 %) из 19, но данная разница была статистически недостоверной ($\chi^2 = 1,17$; $p = 0,28$). По другим показателям, в т. ч. по шкалам АРАСНЕ II, LIS, системного воспаления, достоверного различия у ответивших и не ответивших пациентов не отмечено.

Общая летальность составила 14 (46,7 %) случаев из 30 пациентов: в группе ответивших на терапию iNO умерли 9 (50 %) из 18; в группе не получавших iNO и не показавших чувствительности к нему – 5 (41,6 %) из 12. Показатель относительного риска летального исхода при положительном ответе на iNO составил 1,2 (95%-ный ДИ – 0,53–2,70), но он не являлся статистически достоверным. Медиана выживаемости для всех пациентов составила 20 (15–28) дней от момента начала ИВЛ. Для пациентов, получавших iNO, медиана была 22 дня (17–28), а для нечувствительных к iNO – 19 дней (14–28), однако разница между показателями была статистически недостоверна ($p = 0,52$).

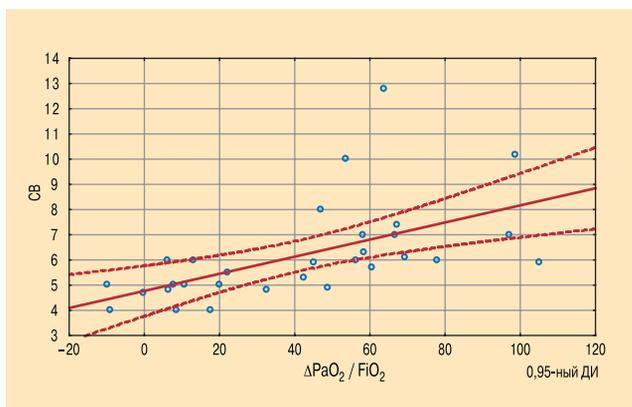


Рис. 4. Корреляционная связь между приростом и исходными показателями ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$

Figure 4. Correlation between absolute increase in $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ and baseline $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$

Согласно протоколу патоморфологического исследования, ОРДС был верифицирован у 7 (58 %) из 12 умерших, у которых проводилось вскрытие; у 2 (17,6 %) определялась двусторонняя сливная пневмония, у 3 (25 %) – пневмония с внутрисосудистым тромбозом. Положительный ответ на терапию iNO наблюдался в 5 из 7 случаев ОРДС. У пациентов с пневмонией положительный ответ наблюдался у 3 из 5 больных с пневмонией и внутрисосудистым тромбозом. Таким образом, среди пациентов с ОРДС доля ответивших составила 71 %, тогда как у пациентов с пневмонией – 60 %.

ОРДС является актуальной проблемой современной пульмонологии и интенсивной терапии. Одним из основных и наиболее грозных проявлений ОРДС является тяжелая гипоксемическая ДН, рефрактерная к кислороду; iNO является одним из методов дополнительного улучшения оксигенации при ОРДС.

Показана гетерогенная структура ОРДС, где основная доля больных представлена так называемым внелегочным ОРДС, в частности у больных с панкреонекрозом. Само по себе разделение на легочный и внелегочный ОРДС предоставляется интересным в связи с работами ряда отечественных и зарубежных авторов, где показаны различия не только в патогенезе легочного и внелегочного ОРДС, но и в подходах к лечению [23, 24]. В частности коррекция гипоксемии при легочном ОРДС лучше поддается терапии с использованием методов, требующих доставки действующего вещества к альвеолам – инстиляции сурфактанта или перфторана. При внелегочном ОРДС предпочтительны методы альвеолярного рекрутмента и вентиляции в положении больного на животе (*prone position*) [25]. Очевидно, преимущества iNO должны быть у пациентов с легочным ОРДС, однако в данном исследовании не определена разница в приросте оксигенации после терапии iNO у больных с легочным и внелегочным ОРДС, доли ответивших и не ответивших в обоих случаях ОРДС также статистически не различались, однако доля ответивших пациентов преобладала в группе больных с легочным ОРДС. При анализе показателей оксигенации были выявлены интересные особенности: при выраженном нарушении оксигенации, которое проявлялась низким ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ и высокими показателями A-a O_2 и Qs / Qt , наблюдался относительно высокий показатель DO_2 , что, возможно, указывает на гиперкинетический тип кровообращения, характеризующий системный воспалительный ответ и сосудистую недостаточность.

Для поддержания оксигенации у больных проводилась ИВЛ с высокими показателями РЕЕР и FiO_2 . Данные параметры ИВЛ оказывают влияние на оксигенацию через рекрутирование спавшихся альвеол, увеличение площади газообмена и создание высокого парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Однако само по себе РЕЕР может оказывать как позитивное (поддержание альвеол открытыми, снижение повторных эпизодов открытия и закрытия альвеол) так и негативное (перерастяжение легочной ткани, поддержание воспаления,

снижение венозного возврата и ударного объема) влияние на ОРДС [26]. В отличие от концепции протективной вентиляции, не существует однозначного консенсуса о необходимом и оптимальном уровне РЕЕР и влияния его на прогноз при ОРДС. Установлена прямая связь фракции кислорода с повреждением альвеол при формировании активных радикалов, которые поддерживают воспаление и повреждение легких [27].

В данное исследование были включены пациенты с потребностью в $\text{FiO}_2 > 60\%$ и РЕЕР > 10 см вод. ст. Продемонстрирована возможность снижения показателей FiO_2 и РЕЕР, что имеет позитивное значение для профилактики повреждения легких. Целесообразность снижения РЕЕР неоднозначна и должна использоваться на усмотрение лечащего врача.

При проведении анализа причин отсутствия ответа на iNO выявлена закономерность ответа преимущественно у больных с низкими показателями $\text{IO PaO}_2 / \text{FiO}_2$ и нормальным или даже высоким показателем СВ. Других причин отсутствия ответа на терапию iNO не выявлено. Особенность ОРДС как процесса диффузного повреждения альвеол является одним из возможных объяснений лучшего ответа на iNO у больных с низким показателем $\text{IO PaO}_2 / \text{FiO}_2$. Как известно, принцип улучшения оксигенации при назначении iNO связан с расширением сосудов малого круга кровообращения, прилежащих к альвеоле. При ОРДС, который характеризуется диффузным альвеолярным повреждением, существуют разные группы альвеол, в т. ч. менее поврежденные, участвующие в газообмене. При назначении iNO именно благодаря таким альвеолам будет получен прирост оксигенации [22]. Возможно, при тяжелом ОРДС ($\text{IO PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$) при назначении iNO будет отмечен более значимый прирост показателей оксигенации. Отсутствие ответа у больных с низким СВ связано с несколькими причинами. Вероятно, сердечно-сосудистая недостаточность является лишь одним из проявлений полиорганной недостаточности. В таком случае у пациентов с выраженной полиорганной недостаточностью существует несколько причин для отсутствия ответа на iNO , в т. ч. нарушение потребления кислорода, низкая центральная венозная сатурация, тканевая гипоксия. В таком случае при назначении iNO эти процессы, которые являются проявлениями системной воспалительной реакции, не корректируются. При использовании iNO , расширяющего сосуды малого круга кровообращения, может увеличиваться преднагрузка на левый желудочек, увеличивая приток крови от правых отделов сердца. Хотя в исследовании не были включены пациенты с левожелудочковой недостаточностью, данный механизм вполне возможен, с его помощью объясняется отсутствие ответа у больных с изначально низким СВ. К сожалению, не проводилась инвазивная оценка центральной гемодинамики, поэтому сложно сделать вывод о наличии именно такого механизма негативного влияния iNO на гемодинамику и газообмен соответственно. Теоретически iNO способен воздей-

ствовать на большой круг кровообращения, соединяясь с гемоглобином и приводя к снижению системного артериального давления, однако у больных с низким СВ при данном феномене отмечается ухудшение гемодинамики и оксигенации.

Летальность в данном исследовании составила 44,6%. Однако этот показатель не является высоким в связи с выраженной тяжестью состояния больных с полиорганной недостаточностью и критериями включения в исследование ($\text{IO PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$, потребностью в $\text{FiO}_2 > 60\%$ и РЕЕР > 10 см вод. ст.), т. к. в исследование не были включены пациенты с легким течением ОРДС согласно Берлинскому определению и $\text{IO PaO}_2 / \text{FiO}_2 = 300-200$, прогноз у которых может быть значительно лучше. Кроме того, в отечественном эпидемиологическом исследовании "РуВент" (2012) была продемонстрирована летальность при ОРДС 44,9%, что не отличается от полученных данных [28]. Показатели летальности в мире, по данным последних рандомизированных исследований, посвященных возможности улучшения оксигенации и прогноза, составляет $\approx 20\%$, что значительно ниже как полученных данных, так и исторических показателей, когда летальность достигала 80% [3, 7, 8]. Не продемонстрировано возможности улучшения прогноза при ОРДС, медиана выживаемости была на 3 дня дольше при назначении iNO , однако статистически разница не была достоверна. Возможно, за счет улучшения оксигенации iNO дает лишь дополнительное время для воздействия необходимых препаратов и других методов, применяемых при ОРДС.

Интересные данные были получены при проведении аутопсии ($n = 12$): ОРДС был подтвержден только у 7 умерших, что ставит вопрос о неспецифическом характере его критериев. Действительно, двусторонние инфильтраты, гипоксемия, острое начало может соответствовать двусторонней пневмонии, что и наблюдается в оставшихся 5 случаях. Процент ответа был выше у больных с ОРДС, однако при пневмонии также отмечен прирост оксигенации и положительный ответ на iNO . В таком случае необходимы дальнейшие исследования на тему возможности улучшения оксигенации не только при ОРДС, но и пневмонии и тяжелой ДН.

Заключение

Несмотря на тенденцию к снижению летальности, ОРДС продолжает оставаться одной из серьезных и актуальных проблем современной пульмонологии и интенсивной терапии; iNO является простым и эффективным способом улучшения оксигенации у больных с ОРДС. Место iNO в комплексной терапии до конца не определено. Использование iNO возможно у пациентов с ОРДС среднетяжелого и тяжелого течения, на терапию будут отвечать преимущественно пациенты с тяжелыми нарушениями оксигенации и сохранным СВ. Скорее всего, терапия iNO не оказывает влияния на прогноз при ОРДС, однако остается актуальным вопрос применения

iNO у пациентов с изолированным первичным ОРДС без полиорганной недостаточности. Также остается неизученной возможность применения iNO у пациентов с пневмонией и ДН без ОРДС.

Конфликт интересов авторов относительно опубликованных результатов исследования отсутствует.

Conflict of interests: The authors does not have conflict of interest related to the given study results.

Литература

1. Зильбер А.П. Респираторная медицина. Петрозаводск: Изд-во ПГУ; 1989.
2. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *J.A.M.A.* 2012; 307 (23): 2526–2533.
3. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 2: 319–323.
4. Thomsen G.E., Morris A.H. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am. J. Crit. Care Med.* 1995; 152: 965–971.
5. Luhr O.R., Antonsen K., Karlsson M. et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1849–1861.
6. Fowler A.A., Hamman R.F., Good J.T. et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 593–597.
7. Abel S.J.C., Finney S.J., Brett S.J. et al. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 1998; 53: 292–294.
8. Spragg R.G., Bernard G.R., Checkley W. et al. Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (10): 1121–1127.
9. Pratt P.C., Vollmer R.T., Shelburne J.D. et al. Pulmonary morphology in multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy. *Am. J. Pathol.* 1979; 95: 191–214.
10. Slutsky A.S., Tremblay L.N. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1721–1725.
11. Morris A.H., Wallace C.J., Menlove R.L. et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 295–305.
12. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1301–1308.
13. Rossaint R., Gerlach H., Schmidt-Ruhnke H. et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest.* 1995; 107 (4): 1107–1115.
14. Козлов И.А., Попцов В.Н. Сурфактант-VL и ингаляционный оксид азота при остром респираторном дистресс синдроме у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология.* 2005; 6: 38–41.
15. Carlon G.C., Howland W.S., Ray C. et al. High-frequency jet ventilation: a prospective randomized evaluation. *Chest.* 1983; 84: 551–559.
16. Mure M., Martling C.-R., Lindahl S.G.E. Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated with in prone position. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 1539–1544.
17. Bloch K.D., Ichinose F., Roberts J.D. et al. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75 (2): 339–348.
18. Rossaint R., Flake K.J., Lypez F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 399–405.
19. Rossaint R., Gerlach H., Schmidt-Ruhnke H. et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest.* 1995; 107 (4): 1107–1115.
20. Bigatello L.M., Hurford W.E., Kacmarek R.M. et al. Prolonged inhalation of low concentration of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology.* 1994; 80 (4): 761–770.
21. Taylor R.W., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. et al. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2004; 291 (13): 1603–1609.
22. Griffiths M.J., Evans T.W. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (25): 2683–2695.
23. Gattinoni L., Pelosi P., Sutter P.M. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 3–11.
24. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. и др. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямими этиологическими факторами. *Общая реаниматология.* 2011; VII (3): 5–13.
25. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. и др. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямими этиологическими факторами. *Общая реаниматология.* 2011; VII (4): 5–15.
26. Jardin F., Desfond P., Bazin M. et al. Controlled ventilation with best positive end-expiratory pressure (PEEP) and high level PEEP in acute respiratory failure (ARF). *Intensive Care Med.* 1981; 7 (4): 171–176.
27. Jackson R.M. Molecular, pharmacologic, and clinical aspects of oxygen induced lung injury. *Clin. Chest Med.* 1990; 11 (1): 73–86.
28. Проценко Д.Н., Ярошецкий А.И., Суворов С.Г. и др. Применение ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии: национальное эпидемиологическое исследование "РуВент". *Анестезиология и реаниматология.* 2012; 2: 64–72.

Поступила 23.12.14
УДК 616.24-092-085.032.23

References

1. Zil'ber A.P. Respiratory medicine. Petrozavodsk: PGU; 1989 (in Russian).
2. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *J.A.M.A.* 2012; 307 (23): 2526–2533.
3. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 2: 319–323.
4. Thomsen G.E., Morris A.H. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am. J. Crit. Care Med.* 1995; 152: 965–971.
5. Luhr O.R., Antonsen K., Karlsson M. et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1849–1861.

6. Fowler A.A., Hamman R.F., Good J.T. et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 593–597.
7. Abel S.J.C., Finney S.J., Brett S.J. et al. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 1998; 53: 292–294.
8. Spragg R.G., Bernard G.R., Checkley W. et al. Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (10): 1121–1127.
9. Pratt P.C., Vollmer R.T., Shelburne J.D. et al. Pulmonary morphology in multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy. *Am. J. Pathol.* 1979; 95: 191–214.
10. Slutsky A.S., Tremblay L.N. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1721–1725.
11. Morris A.H., Wallace C.J., Menlove R.L. et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 295–305.
12. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1301–1308.
13. Rossaint R., Gerlach H., Schmidt-Ruhnke H. et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest.* 1995; 107 (4): 1107–1115.
14. Kozlov I.A., Poptsov V.N. Surfactant BL and inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in cardiovascular surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2005; 6: 38–41 (in Russian).
15. Carlon G.C., Howland W.S., Ray C. et al. High-frequency jet ventilation: a prospective randomized evaluation. *Chest.* 1983; 84: 551–559.
16. Mure M., Martling C.-R., Lindahl S.G.E. Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated with in prone position. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 1539–1544.
17. Bloch K.D., Ichinose F., Roberts J.D. et al. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75 (2): 339–348.
18. Rossaint R., Flake K.J., Lypez F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 399–405.
19. Rossaint R., Gerlach H., Schmidt-Ruhnke H. et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest.* 1995; 107 (4): 1107–1115.
20. Bigatello L.M., Hurford W.E., Kacmarek R.M. et al. Prolonged inhalation of low concentration of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology.* 1994; 80 (4): 761–770.
21. Taylor R.W., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. et al. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2004; 291 (13): 1603–1609.
22. Griffiths M.J., Evans T.W. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (25): 2683–2695.
23. Gattinoni L., Pelosi P., Sutter P.M. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 3–11.
24. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M. et al. Pathogenesis and differentiated diagnosis of acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect etiological factors. *Obshchaya reanimatologiya.* 2011; VII (3): 5–13 (in Russian).
25. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M. et al. Differentiated treatment of acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect etiological factors. *Obshchaya reanimatologiya.* 2011; VII (4): 5–15 (in Russian).
26. Jardin F., Desfond P., Bazin M. et al. Controlled ventilation with best positive end-expiratory pressure (PEEP) and high level PEEP in acute respiratory failure (ARF). *Intensive Care Med.* 1981; 7 (4): 171–176.
27. Jackson R.M. Molecular, pharmacologic, and clinical aspects of oxygen induced lung injury. *Clin. Chest Med.* 1990; 11 (1): 73–86.
28. Protzenko D.N., Yaroshetskiy A.I., Suvorov S.G. et al. Use of mechanical ventilation in intensive care units: national epidemiological study RuVent. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2012; 2: 64–72 (in Russian).

Received December 23, 2014
УДК 616.24-092-085.032.23

Информация об авторах

Штабницкий Василий Андреевич – ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздрава России; научный сотрудник ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: vashtab@rambler.ru
Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Author information

Shtabnitskiy Vasily Andreevich, Assistant Lecturer, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: vashtab@rambler.ru
Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru