

ГЕМОДИНАМИКА И ГАЗООБМЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА ПРИ ОРДС У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В. Н. Попцов

ФГУ НИИ Трансплантологии и искусственных органов РосЗДРАВА

Hemodynamics and Gas Exchange Effects of Inhaled Nitrous Oxide in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

V. N. Poptsov

Research Institute of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation

В последнее десятилетие в зарубежной клинической практике при лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) стала применяться терапия ингаляционным оксидом азота (иNO), направленная на улучшение оксигенирующей функции лёгких и снижение напряжённости ИВЛ. Целью исследования явилась оценка гемодинамических и газообменных эффектов иNO при ОРДС, развившемся после кардиохирургических операций. Обследовали 58 больных (43 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 21 до 76 ($55,2 \pm 2,4$) лет. Исследование продемонстрировало, что в 48,3% наблюдений начальная стадия ОРДС сопровождается повышением тонуса лёгочных сосудов, обусловленных нарушением NO-зависимой вазодилатации. У этих больных иNO-терапия является эффективным лечебным методом коррекции расстройств гемодинамики и оксигенирующей функции лёгких. *Ключевые слова:* острый респираторный дистресс-синдром; ингаляционный оксид азота.

Inhaled nitrous oxide (iNO) therapy aimed at improving pulmonary oxygenizing function and at decreasing artificial ventilation (AV) load has been used in foreign clinical practice in the past decade. The study was undertaken to evaluate the hemodynamic and gas exchange effects of iNO in acute respiratory distress syndrome (ARDS) that developed after cardiopulmonary operations. Fifty-eight (43 males and 15 females) patients aged 21 to 76 (55.2 ± 2.4) years were examined. The study has demonstrated that in 48.3% of cases, the early stage of ARDS is attended by the increased tone pulmonary vessels due to impaired NO-dependent vasodilatation. In these patients, iNO therapy is an effective therapeutic method for correcting hemodynamic disorders and lung oxygenizing function. *Key words:* acute respiratory distress syndrome; inhaled nitrous oxide.

В последнее десятилетие в зарубежной клинической практике при лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) стала применяться терапия ингаляционным оксидом азота (иNO), направленная на улучшение оксигенирующей функции лёгких и снижение напряжённости ИВЛ [1, 2]. иNO обладает уникальным свойством увеличивать артериальную оксигенацию посредством селективной вазодилатации в вентилируемых участках лёгких, способствующей перераспределению кровотока в зоны с лучшим вентиляционно-перфузионным отношением и снижению, тем самым, внутрилегочного шунтирования крови [3]. Однако не у всех пациентов иNO одинаково эффективно воздействует на лёгочный газообмен [4]. Хотя результаты межклических исследований не подтвердили существенного влияния иNO-терапии на выживаемость больных с ОРДС, в этих же исследованиях настоятельно рекомендуется использовать эту лечебную меру при жизнеугрожающих гипоксемиях [5]. В отечественной литературе развёрнутые исследования гемодинамических и газообменных эффектов иNO при

ОРДС практически отсутствуют. В этой связи целью исследования явилась оценка гемодинамических и газообменных эффектов иNO при ОРДС, развившемся после кардиохирургических операций.

Материалы и методы

Обследовали 58 больных (43 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 21 до 76 ($55,2 \pm 2,4$) лет. Все больные были подвергнуты различным кардиохирургическим операциям в условиях ИК, продолжительность которого составила 164 ± 11 мин.

ОРДС диагностировали в соответствии с критериями, рекомендованными Американско-Европейской Соплатительной Конференцией по ОРДС (1994 г.) [6]. Рентгенологическое исследование грудной клетки и диагностическую фибробронхоскопию использовали с целью исключения других причин ОДН. Интраоперационное начало ОРДС выявлено у 9 (15,5%) больных. У 49 (84,5%) больных ОРДС развился на 1–5-е ($2,8 \pm 0,3$) постоперационные сутки. В 50 (86,3%) наблюдениях развитие ОРДС связано с интра- и постоперационными осложнениями, в 3-х случаях (5,2%) ОРДС развился на фоне неосложнённого интраоперационного течения.

иNO-терапию начинали через $2,6 \pm 0,3$ ч после клинического проявления ОРДС. Тяжесть повреждения лёгких по шкале Muga J. E. и соавт. [7] на момент начала иNO-терапии составила $2,03 \pm 0,06$ баллов.

Эффективное влияние иNO на параметры ($M \pm m$) гемодинамики, газового состава крови, транспорта и потребления O_2 в 1-е сутки РДС ($n=28$)

Показатель	Этап	
	до иNO	с иNO
АД ср., мм рт. ст.	82,5±2,6	86,1±2,7
ЧСС, уд/мин	100,8±2,6	100,6±2,4
ДПП, мм рт. ст.	10,7±0,4	9,5±0,4*
ДЛА ср., мм рт. ст.	26,5±0,8	22,0±0,9*
ЗДЛА, мм рт. ст.	11,8±0,7	11,5±0,6
СИ, л/мин/м ²	2,98±0,08	3,27±0,09*
ИУО, мл/м ²	29,6±1,0	32,5±0,9*
ИОЛСС, дин·сек·см ⁵ /м ²	394,6±46,1	256,8±32,1*
ИОПСС, дин·сек·см ⁵ /м ²	1927,5±88,1	1874,0±80,4
ИУРЛЖ, г-м/уд/м ²	28,5±1,2	33,0±1,4*
ИУРПЖ, г-м/уд/м ²	6,4±0,4	5,5±0,3*
PaO ₂ , мм рт. ст.	80,3±3,6	109,4±7,1*
SaO ₂ , %	94,2±0,5	97,5±0,4*
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	141,2±8,1	192,0±14,8*
A-a градиент O ₂ , мм рт. ст.	282,1±11,9	253,0±16,1*
PvO ₂ , мм рт. ст.	30,0±0,6	33,8±0,6*
SvO ₂ , %	60,3±1,2	64,3±1,3*
раCO ₂ , мм рт. ст.	33,4±1,0	32,6±0,9
Qs/Qt, %	25,0±1,4	19,2±1,2*
Hb, г/л	9,2±0,2	9,2±0,2
CaO ₂ , мл/дл	12,20±0,21	12,88±0,19*
CvO ₂ , мл/дл	7,83±0,12	8,21±0,14*
Ca-vO ₂ , мл/дл	4,37±0,17	4,67±0,18
ИТО ₂ , мл/мин/м ²	368,4±13,2	421,2±13,3*
ИПО ₂ , мл/мин/м ²	131,9±6,5	152,7±6,8*

Примечание. * — достоверность отличия ($p < 0,05$) по сравнению с этапом «до иNO».

Изолированный ОРДС выявили у 5 (15,2%) больных. ОРДС, как составная часть синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), развился у 28 (84,8%) больных. О наличии органной дисфункции судили по клинико-лабораторным признакам, предложенным Bone В. С. и соавт. (1992) [8]. Наибольшее количество пораженных органов за время наблюдения составило 4,4±0,3.

Для иNO-терапии использовали сертифицированную газовую смесь с NO-NO₂ заводского приготовления (Балашинский кислородный завод) с концентрацией NO 2000–4000 ppm (parts per million). Ингаляцию NO осуществляли методом постоянной подачи в инспираторную часть дыхательного контура аппарата ИВЛ на расстоянии 60–80 см от Y-образного коннектора. Объемную скорость потока NO (мл/мин) устанавливали в соответствии с требуемой концентрацией и показаниями NO-NO₂-анализатора. Для определения концентраций NO и диоксида азота (NO₂) в единицах измерения ppm использовали электрохимический NO-NO₂-анализатор (NOxBOX Inhaled Nitric Oxide Therapy Monitor, Bedfont Scientific Corporation).

Показатели центральной гемодинамики и газового состава крови регистрировали перед и через 30 мин после начала иNO-терапии при неизменяющихся параметрах ИВЛ и дозировках инотропной и/или вазоактивной терапии. Эффективность иNO-терапии длительностью более 1 суток оценивали по результатам ежедневного «теста с отключением», который включал в себя регистрацию параметров центральной гемодинамики и газового состава крови на фоне подачи лечебного газа и через 15 мин после его прекращения. «Тест с отключением» также осуществлялся при неизменяющихся параметрах ИВЛ и дозировках инотропных и/или вазоактивных препаратов. У пациентов с выраженной зависимостью артериальной оксигенации от иNO-терапии «тест с отключением» прекращали при снижении SpO₂, регистрируемой пульсоксиметрией, до 88%.

С помощью мониторинговой системы SpaceLabs Medical регистрировали: АД ср. (мм рт. ст.); частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); давление правого предсердия (ДПП, мм рт. ст.); среднее давление легочной артерии (ДЛАСр., мм рт. ст.);

заклинивающее ДЛА (ЗДЛА, мм рт. ст.). Сердечный выброс определяли методом болусной или непрерывной термодилиции. Рассчитывали сердечный индекс (СИ, л/мин/м²); индексированное общее лёгочное сосудистое сопротивление (ИОЛСС, дин·сек·см⁵/м²); ИОПСС (дин·сек·см⁵/м²); индексированный ударный объём (ИУО, мл/м²/уд); индекс ударной работы левого желудочка (ИУРЛЖ, г-м/м²/уд); индекс ударной работы правого желудочка (ИУРПЖ, г-м/м²/уд).

ИВЛ проводили с помощью аппаратов Siemens Servo 900 С и Dräger Evita 4. Режим ИВЛ подбирали под контролем газового состава крови и показателей механики дыхания. Регистрировали следующие параметры ИВЛ: режим вентиляции; минутный объём вентиляции (МОД, л/мин); частоту дыханий (ЧД, 1/мин); дыхательный объём (ДО, мл); отношение вдоха к выдоху (I:E); пиковое давление вдоха (Р пик., см вод. ст.); давление инспираторной паузы (Р паузы, см вод. ст.); среднее давление (Р ср., см вод. ст.); положительное давление в конце выдоха (ПДКВ, см вод. ст.). Рассчитывали: аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (см вод. ст./л/с) и динамическую торакопультмональную податливость (мл/см вод. ст.).

Регистрировали и анализировали следующие лабораторные показатели: уровень гемоглобина (Hb, г/л); парциальное напряжение O₂ в артериальной (PaO₂, мм рт. ст.) и смешанной венозной крови (PvO₂, мм рт. ст.); насыщение O₂ артериальной (SaO₂, %) и смешанной венозной крови (SvO₂, %); парциальное напряжение CO₂ в артериальной крови (PaCO₂, мм рт. ст.). Рассчитывали по общепринятым формулам: содержание O₂ в артериальной крови (CaO₂, мл/дл); содержание O₂ в смешанной венозной крови (CvO₂, мл/дл); артериовенозную разницу по содержанию O₂ (Ca-vO₂, мл/дл); индексированный транспорт (ИТО₂, мл/мин/м²); индексированное потребление O₂ (ИПО₂, мл/мин/м²); индекс оксигенации (PaO₂/FiO₂, мм рт. ст.); альвеоло-артериальный градиент по O₂ (A-a градиент O₂, мм рт. ст.); внутрилёгочный шунт (Qs/Qt, %).

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью коммерческих компьютерных программ. Рас-

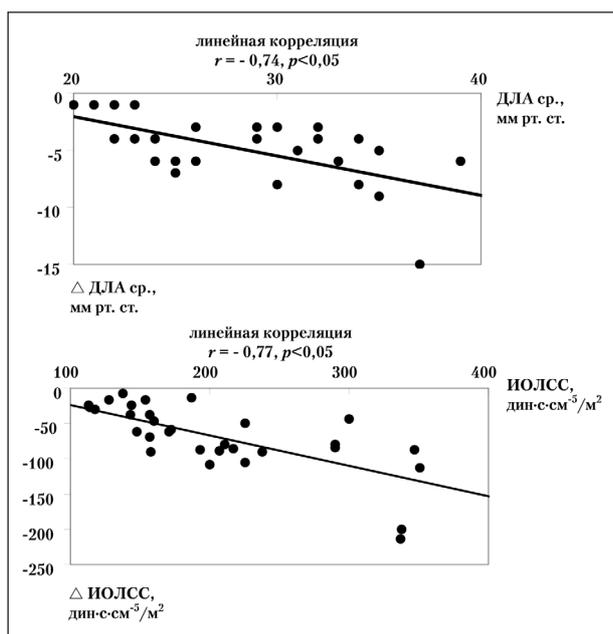


Рис. 1. Гемодинамические эффекты иНО при ОРДС (коэффициенты линейной корреляции).

считывали средние арифметические величины (М) и ошибки средних (m). Достоверность оценивали по t-критерию Стьюдента. Для выяснения взаимосвязи между отдельными параметрами проводили корреляционно-регрессивный анализ. Рассчитывали парные коэффициенты линейной корреляции (r). Считали достаточной вероятностью получения оценок более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В 28 (48,3%) из 58 наблюдений при развитии клинических проявлений РДС иНО привёл к позитивным изменениям параметров гемодинамики и артериальной оксигенации. Через 15 мин после начала ингаляции NO у этих больных вызвала отчётливую вазодилатацию малого круга, которая проявилась снижением ($p < 0,05$) ДЛАСр. и ИОЛСС, соответственно, на 17 и 34,9% (табл. 1). Последующий анализ результатов показал наличие тесной корреляционной взаимосвязи между степенью снижения ДЛА ср. (Δ ДЛАСр., мм рт. ст.) и ИОЛСС (Δ ИОЛСС, дин·сек·см⁻³/м²) и их исходным уровнем (рис. 1).

Достоверные изменения АДср. и ИОПСС отсутствовали, что отражало селективный характер вазодилатирующего действия иНО (табл. 1). Увеличение ИУО и СИ ($p < 0,05$) при одновременном снижении ДПП ($p < 0,05$) и отсутствии изменений ЗДЛА указывало на улучшение насосной функции правого желудочка и повышение общей производительности сердца. Изменения ИУРПЖ и ИУРЛЖ ($p < 0,05$) были разнонаправленными.

Одновременно с вазодилатацией малого круга повысилась артериальная оксигенация, на что указывало увеличение ($p < 0,05$) PaO₂ и PaO₂/FiO₂ на 36%, SaO₂ с 94,2±0,5 до 97,5±0,4%. Улучшение оксигенирующей функции лёгких наступило на фоне снижения ($p < 0,05$) А-а градиента O₂ (на 10%) и Qs/Qt (на 23%). Повышение ($p < 0,05$) CaO₂ в отсутствии изменений Hb было вызвано увеличением SaO₂. Увеличение ($p < 0,05$) PvO₂, SvO₂, CvO₂ отражало улучшение оксигенации смешанной венозной крови. Повышение ($p < 0,05$) ИТО₂ явилось результатом комплексного действия иНО на оксигенирующую функцию лёгких и насосную функцию сердца. Одновременно с этим выявили увеличение ($p < 0,05$) ИПО₂ на 16%. Не было выявлено достоверного влияния иНО на уровень PaCO₂.

Зависимость прироста PaO₂/FiO₂ от исходного (без иНО) уровня ИОЛСС ($r=0,15$) и прироста PaO₂/FiO₂ от степени снижения ИОЛСС ($r=0,02$) на фоне ингаляции иНО отсутствовала (рис. 2).

При неизменных показателях ИВЛ (МОД, ДО, частота дыханий, I:E и продолжительность инспираторной паузы) иНО не вызывал изменения давления и аэродинамического сопротивления (R) дыхательных путей, а также динамического торако-пульмонального комплайенса (растяжимости) (табл. 2).

Длительность ингаляции лечебного газа в концентрации 5–20 (15±2) ppm составила от 1 до 22 (7,8±0,9) суток. У 12 (36%) из 28 пациентов иНО-терапия продолжалась 10 и более суток. Результаты ежедневных тестов с отключением показали, что на фоне иНО-терапии PaO₂/FiO₂ повышался ($p < 0,05$) на 30–47% (рис. 3). Наибольший прирост PaO₂/FiO₂ выявили на 4-е сутки ОРДС.

Таблица 2

Показатели механики дыхания больных с ОРДС и на фоне подачи иНО (n=28)

Показатель	Этап	
	без иНО	с иНО
МОД, л/мин	13,9±0,6	13,9±0,6
ЧД, 1/мин	16,4±0,6	16,4±0,6
ДО, мл/кг	10,2±0,4	10,2±0,4
P пик., см вод. ст.	25,5±0,7	25,6±0,6
P плато, см вод. ст.	21,2±0,7	21,0±0,8
P ср., см вод. ст.	12,5±0,5	12,5±0,5
ПДКВ, см вод. ст.	4,9±0,3	4,9±0,3
Аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, см вод. ст./л/с	11,3±0,4	11,2±0,5
Динамическая торакопульмональная податливость, мл/см вод. ст.	42,1±5,6	42,2±5,7

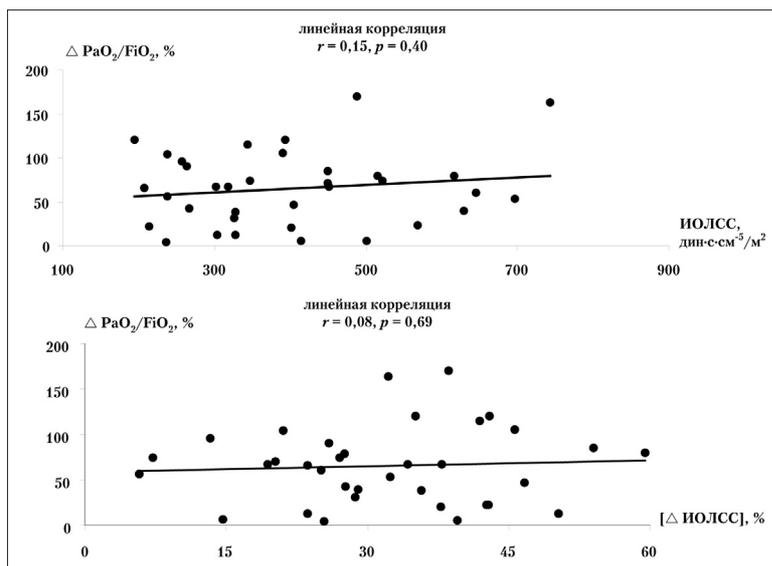


Рис. 2. Отсутствие взаимосвязи между гемодинамическими и газообменными эффектами иNO при ОРДС (коэффициенты линейной корреляции).

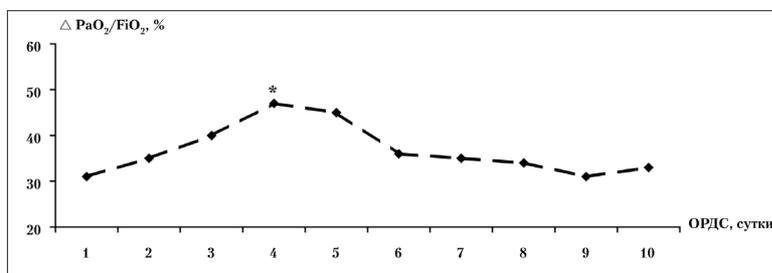


Рис. 3. Влияние длительной иNO-терапии на $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ при ОРДС: результаты ежедневного теста с отключением ($n=12$).

* — достоверность отличия $p < 0,05$.

У 30 (51,7%) из 58 больных при развитии клинических проявлений ОРДС иNO не вызвал клинически значимого улучшения артериальной оксигенации: прирост $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ был менее 15%. Показатели гемодинамики, газообмена в лёгких, транспорта и потребления O_2 после начала ингаляции NO достоверно не изменились. При сравнительном анализе выявили, что уровень ДЛАСр. и ИОЛСС был ниже ($p < 0,05$), чем у больных, у которых ингаляция NO на начальной стадии ОРДС сопровождалась улучшением оксигенирующей функции лёгких и вазодилатацией малого круга (рис. 4). По исходному уровню $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ различия не выявили.

Открытие роли нарушений NO-зависимой дилатации сосудов малого круга в патогенезе острых и хронических расстройств лёгочного кровообращения и газообмена послужило стимулом к началу клинического применению иNO, как экзогенного аналога естественного регулятора сосудистого тонуса. Интерес клиницистов к данному лечебному методу при ОРДС был обусловлен наличием у иNO двойного селективного действия — способностью дилатировать только вентилируемые участки лёгких [1]. Это уникальное свойство

иNO позволило одновременно со снижением повышенного тонуса лёгочных сосудов добиваться улучшения артериальной оксигенации посредством перераспределения кровотока в вентилируемые участки лёгких и уменьшения внутрилёгочного шунтирования крови.

Оценку эффективности иNO-терапии как лечебного метода коррекции расстройств лёгочного кровообращения и газообмена оценивают как по изменению параметров гемодинамики, так и газового состава крови [3]. В проведённом нами исследовании ингаляция NO в 1-е сутки ОРДС у 48,3% больных сопровождалась значимым снижением ДЛАСр. и ИОЛСС, что указывало на роль нарушения NO-зависимой дилатации в повышении тонуса сосудов малого круга на ранней стадии ОРДС. Выявленная тесная корреляционная взаимосвязь между степенью снижения ДЛАСр. и ИОЛСС на фоне подачи и их исходным уровнем позволяет утверждать, что на ранних стадиях ОРДС степень повышения ДЛА и ОЛСС отражает выраженность нарушений NO-зависимой регуляции тонуса лёгочных сосудов и одновременно является предиктором

эффективности иNO, как вазодилатора малого круга. Аналогичного мнения придерживаются и другие исследователи [3, 9].

Основным газообменным эффектом иNO при ОРДС является уменьшение степени артериальной гипоксемии за счёт снижения внутрилёгочного шунтирования крови [10]. Кроме того, иNO, обладающий антиагрегационным действием, улучшает микроциркуляцию на уровне альвеол, что также способствует усилению газообмена и повышению артериальной оксигенации [11]. Эффективность влияния иNO-терапии на оксигенирующую функцию лёгких оценивают по увеличению PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, SaO_2 и снижению А-а градиента O_2 и фракции внутрилёгочного шунта [1, 3].

Отсутствие зависимости прироста $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ от исходного (без иNO) уровня ИОЛСС и прироста $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ от степени снижения ИОЛСС на фоне ингаляции иNO не подтвердили ранее высказанное предположение о тесной взаимосвязи между вазодилатирующим действием иNO и его влиянием на артериальную оксигенацию [3]. В определённой мере, это может быть связано с разнообразием вариантов пространственного расположения поражённых и непоражённых участков

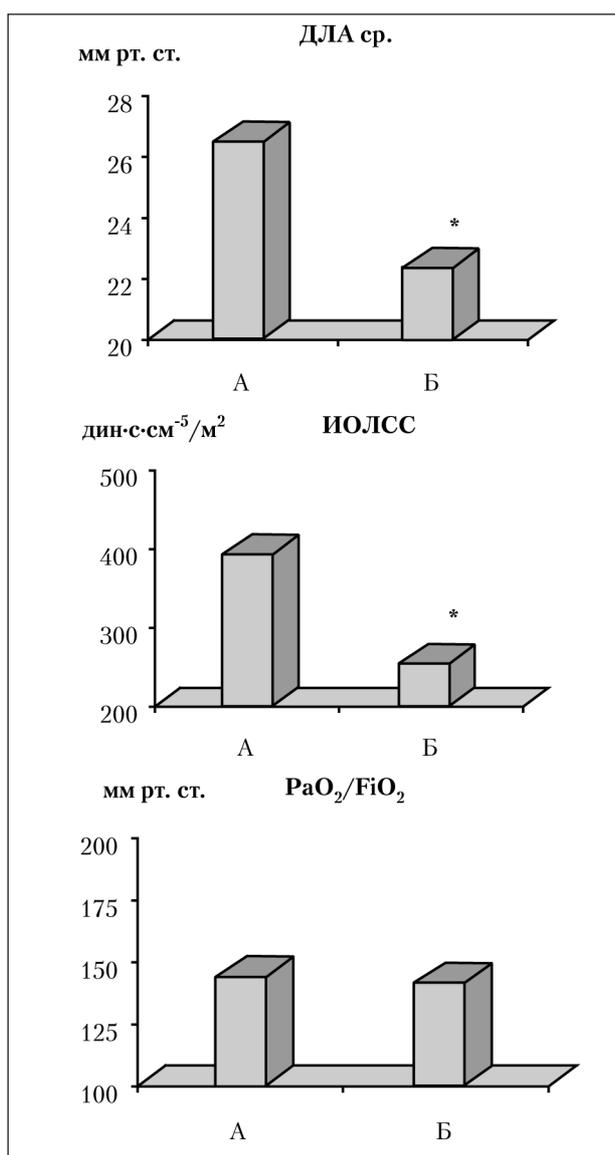


Рис. 4. Влияние исходных значений ДЛА_{ср.}, ИОЛСС и PaO₂/FiO₂ на эффективность иNO на начальной стадии ОРДС. А – Δ PaO₂/FiO₂ на фоне иNO более 15% (n=28); Б – Δ PaO₂/FiO₂ на фоне иNO менее 15% (n=30); * – достоверность отличия (p<0,05).

лёгочной ткани при ОРДС, что может повлиять на внутрилёгочное распределение иNO и его гемодинамические и газообменные эффекты [12]. Кроме того, иNO способен расширять сосуды плохо вентилируемых участков лёгких, в которые может проникать благодаря своей высокой диффузионной способности. Последующее увеличение кровотока через регионы с худшим вентиляционным-перфузионным отношением может приводить к снижению вклада иNO в артериальную оксигенацию. Не исключается возможность диффузионного проникновения иNO из вентилируемых в невентилируемые участки лёгких особенно при использовании высоких (более 40 ppm) концентраций газа [13].

Улучшение артериальной оксигенации под влиянием иNO способствует снижению FiO₂ ды-

хательной смеси и напряженности режимов ИВЛ, что позволяет уменьшить ИВЛ-индуцированное повреждение лёгочной ткани при ОРДС [2].

Наибольшая эффективность иNO при ОРДС отмечена у больных с относительно непродолжительным течением заболевания, высоким значением торакопульмонального комплайенса и лёгочного сосудистого сопротивления, т. е. при значимой роли нарушений NO-зависимой регуляции лёгочного кровообращения в патогенезе артериальной гипоксемии [14].

Результатом комплексного действия иNO на оксигенирующую функцию лёгких и производительность сердца при ОРДС является улучшение кислородтранспортной функции крови, которое у обследованных больных сопровождалось увеличением потребления O₂ и устранением кислородной задолженности. Уменьшение и/или исчезновение последней под влиянием иNO способствует коррекции метаболических нарушений и органной дисфункции, вызванной тканевой гипоксией при ОРДС [3]. У больных с выраженной гипоксемией (SaO₂<88%) даже незначительный прирост PaO₂ на фоне NO-терапии может приводить к клинически значимому увеличению SaO₂ и уменьшению гипоксического повреждения органов и тканей организма.

Эндогенный NO участвует в регуляции бронхиального тонуса, однако экспериментальные исследования не выявили наличие значимого бронходилатирующего действия у его ингаляционного аналога [15]. Как показало наше исследование, иNO на начальных стадиях ОРДС не оказывал существенного влияния на механику дыхания во время ИВЛ. Наиболее вероятно, что незначительное повышение аэродинамического сопротивления до $11,3\pm 0,4$ см вод. ст./л/с (норма: 8–10 см вод. ст./л/с) было вызвано не нарушением NO-зависимой бронходилатации, а явилось признаком отёчности бронхиальной стенки.

Результаты данного и ранее опубликованных исследований показывали, что у 30–50% больных ОРДС назначение иNO не сопровождается клинически значимой вазодилатацией малого круга и улучшением артериальной оксигенации [16]. Обсуждаются несколько возможных механизмов низкой эффективности иNO-терапии, ведущим из которых считают снижение резерва дилатации сосудов вентилируемых участков лёгких, что может быть вызвано действием на них как местно-образующихся, так и циркулирующих эндогенных вазодилаторов [3]. Повышение концентрации NO в выдыхаемом газовом потоке на ранней стадии ОРДС [17] отражает транзиторное усиление синтеза эндогенного NO в лёгких, которое может приводить к снижению тонуса сосудов малого круга и служить причиной низкой эффективности иNO-терапии. Гиперпродукция эндогенного NO в данной клинической ситуации направлена на ограни-

чение повреждения сосудистого эндотелия и лёгочной паренхимы, что достигается подавлением адгезии и контактной активации лейкоцитов и тромбоцитов, связыванием супероксид-аниона и других свободных радикалов [18]. Снижение эффективности иNO-терапии может быть вызвано также повышенной деградацией цГМФ, опосредующего вазодилатирующее действие NO, и морфологическими изменениями лёгочных сосудов (фиброз, облитерация) на поздних стадиях ОРДС [19]. Низкую эффективность иNO-терапии при сочетании ОРДС с септическим шоком (в 60–70% наблюдений) также объясняют гиперпродукцией эндогенного NO [20].

Продолжительность иNO-терапии при ОРДС определяется длительностью нарушений оксигенирующей функции лёгких, лёгочной гемодинамики и/или насосной функции правого желудочка и может составлять от нескольких суток до нескольких недель [21]. Надо отметить, что эффективность иNO-терапии у конкретного больного не является фиксированной и может изменяться в процессе ОРДС и его лечения. В связи с этим гемодинамические и газообменные эффекты иNO-терапии следует оценивать по результатам теста с отключением не реже 1 раза в сутки. Отдельные авторы рекомендуют также определение эффективной концентрации иNO с учётом дозозависимого характера его действия [3]. Как показало наше исследование, иNO обеспечивал клинически значимый (более 25%) прирост PaO_2/FiO_2 в средней концентрации $15,4 \pm 2,3$ ppm.

Литература

- Rossaint R., Falke K. J., Lopez F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 399–405.
- Tronczy E., Collet J. P., Shapiro S. et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1483–1488.
- Puybasset L., Roubby J. J., Mougeon E. et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curve. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 319–327.
- Dellinger R. P. Inhaled nitric oxide in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 881–883.
- Dellinger R. P., Zimmerman J. L., Taylor R. W. et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 15–23.
- Bernard G. R., Artigas A., Brigham K. L. et al. The American-European Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 818–824.
- Murray J. F., Matthay M. A., Luce J. M., Flick M. R. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1998; 138: 720–723.
- Bone B. C., Balk R. A., Cerra F. B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 1992; 20: 864–874.
- Nakagawa T. A., Morris A., Gomez R. J. et al. Dose response to inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 1997; 131: 63–69.
- Cioffi W. G., Ogura H. Inhaled nitric oxide in acute lung disease. *New Horizons.* 1995; 3: 73–85.
- Samama C. M., Diaby M., Fellahi J. L. et al. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995; 83: 56–65.

Определённую настороженность у отдельных авторов вызывает применение иNO при ОРДС, что связано с полученными в эксперименте данными о повреждающем действии на лёгочную паренхиму высоких концентраций иNO и NO_2 , как побочного продукта взаимодействия NO и O_2 [14]. Аналогичным действием обладает также метаболит NO пероксинитрит (ONOO-). Однако в других исследованиях выявлено протективное действие иNO на лёгочную паренхиму при ОРДС, проявляющееся подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов. Обладающий бактерицидным действием иNO может препятствовать вторичному бактериальному повреждению лёгочной ткани при ОРДС [22]. С целью профилактики возможного побочного действия иNO на лёгочную паренхиму большинство исследователей рекомендуют использовать лечебный газ в концентрациях, не превышающих 20–25 ppm.

Заключение

Таким образом, у 48,3% больных начальная стадия ОРДС сопровождается повышением тонуса лёгочных сосудов, обусловленных нарушением NO-зависимой вазодилатации, что проявляется эффективным воздействием иNO на гемодинамику и оксигенирующую функцию лёгких. В данной клинической ситуации иNO-терапия является высоко эффективным лечебным методом коррекции расстройств гемодинамики и газообмена.

- Puybasset L., Cluzel P., Chao N. et al. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1644–1655.
- McIntyre R. C., Moore F. A., Moore E. E. et al. Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome. *J. Trauma* 1995; 39: 418–425.
- Singh S., Wort J., Evans T. W. Inhaled nitric oxide in ARDS: modulator of lung injury? *Intensive Care Med.* 1999; 25: 1024–1026.
- Hogman M., Frostell C. G., Amberg H., Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates metacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 177–180.
- Max M., Rossaint R. Nitric oxide inhalation in pulmonary hypertension and severe respiratory failure. *Curr. Opin. Cardiol.* 1999; 14: 432–436.
- Шуматов В. Б., Шуматова Т. А., Маркелова Е. В., Павлов В. П. Биорегуляторные молекулы и цитокиновый профиль у больных с респираторным дистресс-синдромом. *Вестн. интенс. тер.* 2002; 1: 9–11.
- Fullerton D. A., Eisenach J. H., McInter R. C. et al. Inhaled nitric oxide prevents lung neutrophil accumulation and pulmonary endothelial dysfunction after mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol.* 1996; 271: 326–331.
- Holzmann A., Bloch K. D., Sanchez L. S. et al. Hyporesponsiveness to inhaled nitric oxide in isolated, perfused lungs from endotoxin-challenged rats. *Am. J. Physiol.* 1996; 271: L981–L986.
- Krafft P., Fridrich P., Fitzgeralds R. D. et al. Effectiveness of nitric oxide inhalation in septic ARDS. *Chest* 1996; 109: 486–493.
- Gerlach H., Keh D., Semmerow A. et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1008–1015.
- Jean D., Maitre B., Tankovic J. et al. Beneficial effects of nitric oxide inhalation on pulmonary bacterial clearance. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 442–447.

Поступила 20.09.05