

## ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В КОНЦЕ ВЫДОХА И ИНГАЛЯЦИЯ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

В. Н. Попцов, Д. А. Косолапов, Е. В. Морозюк, А. С. Мошков, С. Г. Ухренков

ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов РосЗДРАВА, Москва

### Positive End-Expiratory Pressure and Nitric Oxide Inhalation in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome

V. N. Poptsov, D. A. Kosolapov, Ye. V. Morozyuk, A. S. Moshkov, S. G. Ukhrenkov

Research Institute of Transplantology and Artificial Organs, Russian Agency for Health Care, Moscow

**Цель исследования** — оценка влияния положительного давления в конце выдоха на гемодинамические и газообменные эффекты иNO у больных ОРДС. **Материалы и методы.** В исследование включили 27 кардиохирургических больных с ОРДС, которые были разделены на 2 группы в зависимости от прироста ( $\Delta$ )  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  на фоне подачи иNO (5 ppm):  $\Delta\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 15\%$  (группа А,  $n=13$ ) и  $\Delta\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 15\%$  (группа Б,  $n=14$ ). Изучалось влияние различного уровня давления в конце выдоха (0, 4, 8, 12 и 16 см вод. ст.) на показатели газообменной функции лёгких, гемодинамики, транспорт-потребление  $\text{O}_2$ , биомеханики дыхания на фоне и в отсутствие подачи иNO. **Результаты.** Без иNO у пациентов обеих групп выявлено увеличение ( $p<0,05$ )  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  и торакопультмональной податливости при увеличении конечно-эспираторного давления с 0 до 8 см вод. ст. Повышение ПДКВ с 8 до 12 и 16 см вод. ст. в отсутствие подачи иNO не сопровождалось дальнейшим увеличением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  и торакопультмональной податливости. Только у пациентов группы А усиление влияния иNO на оксигенирующую функцию лёгких произошло при повышении конечно-эспираторного давления с 0 до 8 см вод. ст.: прирост  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  на фоне подачи иNO увеличился ( $p<0,05$ ), соответственно, с  $21\pm 3$  до  $38\pm 6$  мм рт. ст. Дальнейшее повышение ПДКВ до 12–16 см вод. ст. в этой группе не привело к усилению влияния иNO на артериальную оксигенацию. **Заключение.** Создание ПДКВ, сопровождаемое увеличением торакопультмональной податливости, усиливает действия иNO на оксигенирующую функцию лёгких только у больных, у которых применение иNO было эффективным и при нулевом конечно-эспираторном давлении. **Ключевые слова:** острый респираторный дистресс-синдром, ингаляционный оксид азота, положительное давление в конце выдоха — inhaled nitric oxide (iNO); положительное давление в конце выдоха — positive end-expiratory pressure (PEEP); нулевое давление в конце выдоха — zero end-expiratory pressure (ZEEP).

**Objective:** to evaluate the impact of positive end-expiratory pressure (PEEP) on hemodynamic and gas-exchange effects of inhaled nitric oxide (iNO) in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Subjects and methods.** The study included 27 cardiothoracic patients with ARDS who were divided into 2 groups, depending on the increment ( $\Delta$ ) in  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  during iNO delivery (5 ppm):  $\Delta\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 15\%$  [Group A ( $n=13$ )] and  $\Delta\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 15\%$  [Group B ( $n=14$ )]. The impact of different end-expiratory pressures (0, 4, 8, 12, and 16 cm H<sub>2</sub>O) on the parameters of pulmonary gas-exchange function, hemodynamics,  $\text{O}_2$  transport-uptake, respiratory biomechanics in the presence and absence of iNO delivery was examined. **Results.** In Groups A and B patients receiving no iNO, there were increases in  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  and thoracopulmonary compliance ( $p<0.05$ ), with end-expiratory pressure being elevated from 0 to 8 cm H<sub>2</sub>O. The rise of PEEP from 8 to 12 and 16 cm H<sub>2</sub>O in the absence of iNO delivery was not further accompanied by increased  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  and thoracopulmonary compliance. Only in Group A, the effect of iNO on pulmonary oxygenating function was potentiated with end-expiratory pressure being increased from 0 to 8 cm: the increment of  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  during iNO delivery accordingly increased from  $21\pm 3$  to  $38\pm 6$  mm Hg. In this group, a subsequent increase of PEEP to 12–16 cm H<sub>2</sub>O did not lead to the enhanced effect of iNO on arterial oxygenation. **Conclusion.** PEEP creation attended by increased thoracopulmonary compliance potentiates the effect of iNO on the pulmonary oxygenating function only in patients in whom the use of iNO is effective when end-expiratory pressure is zero. **Key words:** acute respiratory distress syndrome, inhaled nitric oxide, positive end-expiratory pressure.

Селективная вазодилатация вентилируемых участков лёгких, вызываемая ингаляционным оксидом азота (иNO), при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) сопровождается уменьшением внутривенозного шунтирования крови и улучшением артериальной оксигенации [1]. Снижение повышенного тонуса лёгочных сосудов под влиянием иNO также приводит к уменьше-

нию лёгочной гипертензии и дисфункции правого желудочка [2]. Однако клинически значимое улучшение гемодинамики малого круга и оксигенирующей функции лёгких на фоне применения иNO происходит только у 50–60% больных ОРДС [3, 4]. Включение в газообмен ранее неингаляционных альвеол (рекрутирование) рассматривается как один из способов повышения эффек-

Сравнительная характеристика исследованных групп пациентов с ОРДС ( $M \pm m$ )

Показатель	Значение показателей в группах	
	А (n=13)	Б (n=14)
Возраст, лет	56±4	58±6
ДО, мл/кг	7,8±0,4	7,7±0,5
FiO <sub>2</sub>	0,66±0,05	0,65±0,04
ПДКВ, см вод. ст.	7,2±0,2	7,0±0,3
Торакопульмональная податливость при КЭД=0 см вод. ст., мл/см вод. ст.	36±3	34±5
ДЛА <sub>ср.</sub> без иNO при КЭД=0 см вод. ст., мм рт. ст.	24,7±0,4	22,1±0,7*
ДЛА <sub>ср.</sub> на фоне иNO при КЭД=0 см вод. ст., мм рт. ст.	23,2±0,4	22,0±0,6
ИОЛСС без иNO при КЭД=0 см вод. ст., дин·с·см <sup>5</sup> ·м <sup>2</sup>	379±10	283±10*
ИОЛСС на фоне иNO при КЭД=0 см вод. ст., дин·с·см <sup>5</sup> ·м <sup>2</sup>	334±10	278±15
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> без иNO при КЭД=0 см вод. ст., мм рт. ст.	111±4	119±6
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> на фоне иNO при КЭД=0 см вод. ст., мм рт. ст.	132±4	125±7*
Увеличение PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> на фоне иNO при КЭД=0 см вод. ст., %	19±3	5±4*
Повреждение лёгких (шкала Murray J.), балл	2,4±0,2	2,3±0,3
Тяжесть органной дисфункции (шкала SOFA), балл	12,7±0,4	12,3±0,6
ИВСВЛ, мл/кг	8,7±0,5	8,5±0,7
Допамин и/или добутамин, мкг/кг/мин	5,8±0,5	6,1±0,4

**Примечание.** \* — достоверность отличия ( $p < 0,05$ ); КЭД — конечно-эспираторное давление. А —  $\Delta PaO_2/FiO_2 > 15\%$  на фоне иNO при КЭД=0; Б —  $\Delta PaO_2/FiO_2 < 15\%$  на фоне иNO при КЭД=0.

тивности иNO при ОРДС вследствие оптимизации его внутрилёгочного распределения [5]. Проведение ИВЛ с оптимальным уровнем положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) является одним из методов респираторной терапии ОРДС, применяемых с целью рекрутирования лёгких и улучшения их оксигенирующей функции [6]. Влияние ПДКВ на эффекты иNO при ОРДС, представляющее не только научный, но практический интерес, до сих пор недостаточно изучено.

Цель исследования — оценка влияния положительного давления в конце выдоха на гемодинамические и газообменные эффекты иNO у больных ОРДС с разным первоначальным ответом на иNO-терапию.

## Материалы и методы

В исследование включили 27 кардиохирургических больных (мужчин — 23 и женщин — 4) в возрасте от 56±3 лет. Все больные были оперированы в условиях искусственного кровообращения по поводу различной патологии сердца. ОРДС развился на 2–5-е (3,6±0,2) послеоперационные сутки. ОРДС диагностировали в соответствии с критериями Европейско-Американской Согласительной комиссии по ОРДС [7].

Терапию иNO начинали с 1-х суток клинического проявления ОРДС. Во всех наблюдениях концентрация иNO составила 5 ppm (parts per million). Введение иNO осуществляли методом постоянной инсуффляции в инспираторную часть дыхательного контура на расстоянии 80–100 см от интубационной трубки. Использовали NO, произведённый на Балашихинском кислородном заводе. Концентрация NO в газовом баллоне составила 4000 ppm. Забор проб для непрерывной регистрации концентрации иNO в дыхательном потоке производили на уровне соединения интубационной трубки с контуром аппарата ИВЛ. Для регистрации концентрации иNO использовали электрохимический NO-NO<sub>2</sub>-газоанализатор с точностью определения до 0,1 ppm.

Применение иNO считали эффективным, если процентный прирост ( $\Delta$ , %) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на фоне подачи лечебного газа превышал 15%. В зависимости от первоначального ответа на иNO выделили 2 группы больных. В группу А включили 13 пациентов, у которых  $\Delta PaO_2/FiO_2$  на фоне иNO при значении конечно-эспираторного давления 0 см вод. ст. превысил 15%, в группу Б — 14 больных с  $\Delta PaO_2/FiO_2$  на фоне иNO менее

15% при том же уровне давления в конце выдоха. По возрасту, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (без иNO), величине внутрилёгочного шунтирования крови (Qs/Qt, без иNO), торакопульмональной податливости, FiO<sub>2</sub>, ПДКВ, внесосудистой воды лёгких, тяжести повреждения лёгких (шкала Murray J. E) и степени органной дисфункции (шкала SOFA) исследуемые группы больных достоверно не различались (табл. 1).

Исследование проводили в ранней стадии ОРДС (первые 2-е суток от начала клинического проявления). У всех пациентов перед началом исследования отсутствовали выраженные нарушения центральной гемодинамики (среднее артериальное давление (АД<sub>ср.</sub>) > 70 мм рт. ст., давление правого предсердия (ДПП) 7–12 мм рт. ст., сердечный индекс (СИ) > 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>, допамин и/или добутамин < 7 мкг/кг/мин), клинические и рентгенологические признаки пневмоторакса; клинические и гемодинамические признаки септического шока.

До начала исследования ИВЛ осуществляли дыхательным аппаратом «Dräger Evita 4» в режимах принудительной вентиляции по объёму или давлению с дыхательным объёмом (ДО) 7–8 мл/кг, соотношением вдоха/выдоха 1:1. Значение FiO<sub>2</sub>, которое в среднем составило 0,65±0,5, устанавливали в зависимости от уровня PaO<sub>2</sub> и SaO<sub>2</sub>. Частоту аппаратного дыхания (ЧД) подбирали, ориентируясь на значение парциального PaCO<sub>2</sub>, которое стремились поддерживать на уровне ниже 45 мм рт. ст.

Перед началом исследования пациенты были седатированы с использованием пропофола или мидазолама. При необходимости с целью миорелаксации использовали панкурония бромид или рокурония бромид.

Исследование начинали с проведения ИВЛ, регулируемой по объёму, со следующими установочными параметрами: ДО 7 мл/кг, соотношение вдоха к выдоху 1:1, инспираторная пауза 20%, давление в конце выдоха 0 см вод. ст. (1-й этап). Производили инсуффляцию иNO (5 ppm). По истечении 30 мин регистрировали параметры гемодинамики, газообменной функции лёгких и биомеханики дыхания на фоне иNO и через 10 мин после прекращения подачи иNO (тест с отключением иNO). 2-й этап исследования включал в себя возобновление подачи иNO и повышение давления в конце выдоха до 4 см вод. ст. при неизменных других установочных параметрах ИВЛ. Через 10 мин проведения ИВЛ регистрировали параметры гемодинамики, газообменной функции лёгких и биомеханики дыхания на фоне иNO. После этого прекращали подачу иNO (тест с отключением) и через 10 мин фиксировали значения вышеперечисленных показателей. Аналогичным образом поступали при проведении ИВЛ с ПДКВ 8, 12 и 16 см вод. ст.

Таблица 2

Показатели гемодинамики, газообмена, транспорта-потребления  $O_2$ , механики дыхания ( $M \pm m$ ) при различном уровне давления в конце выдоха у больных группы А ( $n=13$ )

Показатель		Значение показателей на этапах исследования				
		давление в конце выдоха, см вод. ст.				
		0	4	8	12	16
АД <sub>ср.</sub> , мм рт. ст.	без иNO	77±4	76±5	76±3	73±4	73±4
	с иNO	78±5	76±4	76±5	74±4	74±3
ДПП, мм рт. ст.	без иNO	9,2±0,4	9,6±0,4	10,6±0,5*	11,1±0,5*	11,5±0,7*
	с иNO	9,3±0,5	9,4±0,4	10,1±0,4	10,9±0,6*	11,3±0,6*
ДЛА <sub>ср.</sub> , мм рт. ст.	без иNO	24,7±0,5	24,9±0,6	25,8±0,6	26,3±0,6*	26,7±0,7*
	с иNO	23,2±0,4#	22,6±0,3#	22,2±0,4#	23,5±0,6#	24,9±0,6#*
ЗДЛА, мм рт. ст.	без иNO	11,8±0,4	12,1±0,4	12,8±0,5	13,4±0,5*	13,5±0,4*
	с иNO	11,9±0,5	12,3±0,4	12,9±0,5	13,5±0,6*	13,7±0,5*
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	без иNO	2,69±0,02	2,63±0,03	2,61±0,04	2,50±0,04*	2,48±0,05*
	с иNO	2,70±0,02	2,65±0,03	2,64±0,03	2,53±0,04*	2,49±0,03*
ИОЛСС, дин·с·см <sup>5</sup> ·м <sup>2</sup>	без иNO	379±10	383±12	398±13	426±14*	429±14*
	с иNO	334±10#	307±12*#	279±18*#	305±22*#	369±19*#
ИОПСС, дин·с·см <sup>5</sup> ·м <sup>2</sup>	без иNO	2016±87	2019±69	2005±92	2012±88	1983±74
	с иNO	2035±92	2010±78	1996±85	1995±86	2014±83
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	без иNO	111±4	126±5*	138±7*	146±8*#	151±9*#
	с иNO	132±4#	147±5*#	176±8*#	186±7*#	187±8*#
Qs/Qt, %	без иNO	39±2	36±2	32±2*	32±3*	31±3*
	с иNO	33±2#	29±3*#	26±2*#	26±2*#	25±2*#
SaO <sub>2</sub> , %	без иNO	91,6±0,4	93,4±0,5*	93,6±0,6*	93,8±0,8*	94,3±0,9*
	с иNO	94,8±0,7#	97,4±0,6*#	97,7±0,8*#	97,9±0,8*#	97,8±0,8*#
ИТО <sub>2</sub> , мл/мин/м <sup>2</sup>	без иNO	335±4	341±5	343±6	342±6	339±7
	с иNO	352±6#	368±5*#	370±7*#	366±6#	360±7#
ИПО <sub>2</sub> , мл/мин/м <sup>2</sup>	без иNO	98±4	104±5	105±5	101±6	100±6
	с иNO	117±3#	121±4#	121±4#	119±5#	118±5#
С, мл/см вод. ст.		36±3	42±3	49±5*	52±7*	54±7*

**Примечание.** # — достоверность отличия ( $p < 0,05$ ) в пределах одного этапа наблюдения; \* — достоверность отличия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с этапом «0 см вод. ст.»; \*\* — достоверность отличия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с этапом «4 см вод. ст.».

В процессе исследования параметры ИВЛ (дыхательный объём, частоты дыханий, соотношение вдоха к выдоху, FiO<sub>2</sub>), кардиотоническая и/или вазоактивная терапия не менялась.

После проведения исследования ИВЛ, продолжали в режиме регулирования по объёму или по давлению, с ДО 7–8 мл/кг, соотношением вдоха к выдоху 1:1, FiO<sub>2</sub> 0,6–0,7. ПДКВ поддерживали на уровне, при котором увеличивались PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> и торакопультмональный комплайнс, и отсутствовало нарушение центральной гемодинамики.

Инвазивное исследование центральной гемодинамики производили с помощью мониторинговой системы SpaceLabs Medical. Регистрировали: АД<sub>ср.</sub> (мм рт. ст.); частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); давление правого предсердия (ДПП, мм рт. ст.); среднее давление легочной артерии (ДЛА<sub>ср.</sub>, мм рт. ст.); заклинивающее ДЛА (ЗДЛА, мм рт. ст.). Сердечный выброс определяли методом болюсной или непрерывной термодилуции. Рассчитывали сердечный индекс (СИ, л/мин/м<sup>2</sup>); индексированное общее лёгочное сосудистое сопротивление (ИОЛСС, дин·сек·см<sup>5</sup>·м<sup>2</sup>); ИОПСС (дин·сек·см<sup>5</sup>·м<sup>2</sup>); индексированный ударный объём (ИУО, мл/м<sup>2</sup>/уд.); индекс ударной работы левого желудочка (ИУРЛЖ, г·м/м<sup>2</sup>/уд.); индекс ударной работы правого желудочка (ИУРПЖ, г·м/м<sup>2</sup>/уд.). Внесосудистую воду лёгких (ВСВЛ, мл) определяли методом транспульмональной термодилуции (PiCCO plus, Pulson Medical System, Германия). Рассчитывали индексированную ВСВЛ (ИВСВЛ, мл/кг).

Регистрировали и анализировали следующие лабораторные показатели: уровень гемоглобина (Hb, г/л); парциальное напряжение O<sub>2</sub> в артериальной (PaO<sub>2</sub>, мм рт. ст.) и смешанной венозной крови (PvO<sub>2</sub>, мм рт. ст.); насыщение O<sub>2</sub> артериальной (SaO<sub>2</sub>, %) и смешанной венозной крови (SvO<sub>2</sub>, %); парциальное напряжение CO<sub>2</sub> в артериальной крови (PaCO<sub>2</sub>, мм рт. ст.). Рассчитывали по общепринятым формулам: индексированный транспорт (ИТО<sub>2</sub>, мл/мин/м<sup>2</sup>); индексированное по-

требление O<sub>2</sub> (ИПО<sub>2</sub>, мл/мин/м<sup>2</sup>); отношение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (мм рт. ст.); внутрилёгочный шунт (Qs/Qt, %).

Торакопультмональный комплайнс (С, мл/см вод. ст.) рассчитывали по формуле: С=ДО/давление инспираторной паузы – ПДКВ.

Тяжесть повреждения лёгких при ОРДС оценивали в баллах по шкале Murray J. F. [8]. Для определения степени нарушения функции жизненно-важных органов использовали шкалу оценки тяжести органной дисфункции SOFA (The Sequential Organ Failure Assessment score) [9].

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью программы «Biostat». Рассчитывали средние арифметические величины ( $M$ ) и ошибки средних ( $m$ ). Достоверность оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ показал, что у пациентов группы А перед началом исследования значения ДЛА<sub>ср.</sub> и ИОЛСС в отсутствии подачи иNO были выше ( $p < 0,05$ ). (табл. 1). Соответственно, имелось межгрупповое различие по эффективности воздействия иNO на сосуды малого круга ( $\Delta(\%)$  ИОЛСС) и оксигенирующую функцию лёгких ( $\Delta(\%)$  PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>).

В группе А (первоначальный ответ на иNO) ингаляция иNO (5 ppm) привела к отчётливой вазодилатации малого круга (снижение ДЛА<sub>ср.</sub>, ИОЛСС,  $p < 0,05$ ), улучшению оксигенирующей функции лёгких (увеличение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>,  $p < 0,05$ ), снижению внутрилёгочного шунтирования крови (Qs/Qt,  $p < 0,05$ ) на всех

Показатели гемодинамики, газообмена, транспорта-потребления  $O_2$ , механики дыхания ( $M \pm m$ ) при различном уровне давления в конце выдоха у больных группы Б ( $n=14$ )

Показатель		Значение показателей на этапах исследования				
		давление в конце выдоха, см вод. ст.				
		0	4	8	12	16
АД <sub>ср.</sub> , мм рт. ст.	без иNO	81±6	81±6	79±5	77±6	77±5
	с иNO	81±7	81±6	78±6	77±5	77±7
ДПП, мм рт. ст.	без иNO	10,4±0,5	10,7±0,6	10,9±0,5	12,7±0,7*	13,5±0,6*
	с иNO	10,2±0,6	10,4±0,5	10,8±0,6	12,6±0,6*	13,3±0,7*
ДЛА <sub>ср.</sub> , мм рт. ст.	без иNO	22,1±0,7	22,6±0,6	23,8±0,7	24,8±0,8*	26,3±0,8*
	с иNO	22,0±0,6	22,3±0,5	23,2±0,6	23,9±0,9*	25,2±0,7
ЗДЛА, мм рт. ст.	без иNO	12,4±0,5	12,6±0,5	13,5±0,7	14,3±0,8*	14,7±0,7*
	с иNO	12,5±0,5	12,5±0,6	13,5±0,7	14,2±0,6*	14,5±0,6*
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	без иNO	2,74±0,06	2,74±0,06	2,69±0,05	2,53±0,07*	2,51±0,08*
	с иNO	2,73±0,04	2,73±0,04	2,64±0,06	2,54±0,05*	2,52±0,07*
ИОЛСС, дин·с·см <sup>-5</sup> ·м <sup>2</sup>	без иNO	283±10	292±12	306±14	332±17*	369±23*
	с иNO	278±15	287±16	293±13	306±15	339±19*
ИОПСС, дин·с·см <sup>-5</sup> ·м <sup>2</sup>	без иNO	2061±64	2052±69	2025±73	2033±67	2023±74
	с иNO	2074±59	2068±78	2036±81	2028±75	2022±70
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	без иNO	119±6	129±8	143±8*	148±8*	149±8*
	с иNO	125±7	135±7	155±9*	162±7*	166±8*
Qs/Qt, %	без иNO	37±3	33±4	30±3	28±3*	26±4*
	с иNO	36±4	32±4	28±3	26±4*	25±4*
SaO <sub>2</sub> , %	без иNO	92,8±0,4	93,1±0,5	95,1±0,6*	95,8±0,5*	95,9±0,6*
	с иNO	92,9±0,5	93,7±0,6	95,3±0,5*	96,1±0,5*	96,3±0,6*
ИТО <sub>2</sub> , мл/мин/м <sup>2</sup>	без иNO	354±8	355±9	352±12	349±11	344±10
	с иNO	363±7	368±8	357±9	354±12	351±9
ИПО <sub>2</sub> , мл/мин/м <sup>2</sup>	без иNO	109±7	110±8	108±11	112±10	114±11
	с иNO	111±5	109±7	113±10	114±11	116±10
C, мл/см вод. ст.		34±3	38±4	44±4*	46±5*	49±5*

Примечание. \* — достоверность отличия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с этапом «0 см вод. ст.»

этапах исследования (давление в конце выдоха 0–16 см вод. ст.) (табл. 2). При этом повышение конечно-экспираторного давления с 0 до 4 см вод. ст. на фоне подачи иNO у пациентов этой группы сопровождалось приростом ( $p < 0,05$ ) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на 11%, а с 4 до 8 см вод. ст. — на 20%. Дальнейшее повышение ПДКВ до 12 и 16 см вод. ст. не привело к достоверному увеличению PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> по сравнению с 8 см вод. ст. Тесты с отключением иNO показали, что более высокий уровень ( $p < 0,05$ ) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на фоне ингаляции иNO при ПДКВ 8–16 см вод. ст. был результатом как независимого от иNO улучшения оксигенирующей функции лёгких (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> без иNO), так повышения ( $p < 0,05$ ) эффективности ( $\Delta$ PaO<sub>2</sub>) влияния иNO на артериальную оксигенацию (табл. 4). Увеличение ( $p < 0,05$ ) торакопульмональной податливости (C) на 36%, по сравнению с конечно-эксираторным давлением 0 см вод. ст., отметили при ПДКВ 8 см вод. ст., повышение ПДКВ до 12–16 см вод. ст. не привело к её дальнейшему приросту.

У больных группы Б (отсутствие первоначального ответа на иNO) увеличение конечно-эксираторного давления с 0 до 4 см вод. ст. не сопровождалось улучшением оксигенирующей функции лёгких (табл. 3). При ПДКВ 8 см вод. ст. на фоне подачи иNO отметили увеличение ( $p < 0,05$ ) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на 12%, повышение ( $p < 0,05$ ) SaO<sub>2</sub> и снижение ( $p < 0,05$ ) Qs/Qt по сравнению с конечно-эксираторным давлением 0 см вод. ст. Тесты с отключением иNO показали, что данный при-

рост PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> явилось результатом независимого действия ПДКВ на оксигенирующую функцию лёгких в отсутствие повышения эффективности иNO. Увеличение ПДКВ до 12 и 16 см вод. ст. на фоне подачи иNO не привело к дальнейшему достоверному увеличению PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> и снижению Qs/Qt по сравнению с 8 см вод. ст. При повышении до ПДКВ 8 см вод. ст. произошло достоверное увеличение торакопульмональной податливости по сравнению с нулевым конечно-эксираторным давлением. Как и в группе А повышение ПДКВ до 12–16 см вод. ст. не привело к её дальнейшему повышению.

У пациентов обеих групп при высоких значениях ПДКВ 12 и 16 см вод. ст. выявлено снижение ( $p < 0,05$ ) СИ при одновременном увеличении ( $p < 0,05$ ) ДПП, ЗДЛА. Повышение ПДКВ до 16 см вод. ст. сопровождалось увеличением ( $p < 0,05$ ) ИОЛСС на 14–20% (табл. 2 и 3).

Сравнительный анализ показал, что в отсутствие иNO группы не различались по величине PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> при одном и том же уровне давления в конце выдоха (табл. 4). Также отсутствовало различие между группами по величине торакопульмональной податливости и степени прироста PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $\Delta$ , мм рт. ст.) по мере повышения давления в конце выдоха. При ингаляции иNO более высокое ( $p < 0,05$ ) значение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> при ПДКВ 8–16 см вод. ст. в группе А было обусловлено более эффективным воздействием иNO на оксигенирующую функцию лёгких.

Сравнение влияния уровня давления в конце выдоха на эффективность иNO-терапии у пациентов с различным первоначальным ответом на иNO

Показатель	Группа	Значение показателей на этапах исследования				
		уровень давления в конце выдоха, см вод. ст.				
		0	4	8	12	16
Снижение ИОЛСС на фоне иNO ( $\Delta$ , дин·с·см <sup>-5</sup> ·м <sup>2</sup> )	А	45±10 <sup>#</sup>	76±14 <sup>#</sup>	119±19 <sup>*,#</sup>	121±18 <sup>*,#</sup>	60±16
	Б	5±4	5±4	13±8	26±12	30±14
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> на фоне иNO, мм рт. ст.	А	132±4	147±5	176±8 <sup>*,#</sup>	186±7 <sup>*,#</sup>	187±8 <sup>*,#</sup>
	Б	125±7	135±7	155±7*	162±7*	166±8*
Увеличение PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> на фоне иNO ( $\Delta$ , мм рт. ст.)	А	21±3 <sup>#</sup>	21±4 <sup>#</sup>	38±6 <sup>*,#</sup>	40±6 <sup>*,#</sup>	36±7 <sup>*,#</sup>
	Б	6±5	6±4	12±7	14±7	17±7
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> без иNO, мм рт. ст.	А	111±4	126±5*	138±7*	146±8*	151±9*
	Б	119±6	129±7	143±8*	148±8*	149±8*
С, мл/см вод. ст.	А	36±3	42±3	49±5*	52±7*	54±7*
	Б	34±3	38±4	44±4*	46±5*	49±3*

**Примечание.** Группа А — прирост PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на фоне подачи иNO более 15% при нулевом конечно-экспираторном давлении; группа Б — прирост PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> на фоне подачи иNO менее 15% при нулевом конечно-экспираторном давлении; \* — достоверность отличия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с этапом «0 см вод. ст.» в пределах одной группы; # — достоверность отличия ( $p < 0,05$ ) между группами в пределах одного этапа наблюдения.

На протяжении более чем 10 последних лет иNO применяется для лечения больных с острым повреждением лёгких и его более выраженным проявлением — ОРДС [10]. Несмотря на имеющиеся опасения о возможности повреждающего действия на лёгочную паренхиму, терапия иNO признана одним из наиболее эффективных методов коррекции угрожающей жизни артериальной гипоксемии [11]. Результативное снижение повышенного тонуса лёгочных сосудов и уменьшение проявления на этом фоне острой правожелудочковой недостаточности является дополнительным аргументом в пользу применения иNO при ОРДС. В отдельных исследованиях было предложено сочетанное применение иNO с другими методами респираторной и лекарственной терапии ОРДС (высокочастотная осцилляционная вентиляция, частичная жидкостная вентиляция с использованием перфторуглеродов, экзогенный сурфактант) с целью более эффективной коррекции расстройств лёгочного кровообращения и газообмена [5].

Актуальной проблемой остаётся отсутствие клинически значимого влияния иNO на гемодинамику малого круга и оксигенирующую функцию лёгких у 40–50% больных ОРДС [4, 12]. Наиболее вероятными причинами низкой эффективности иNO являются: отсутствие проникновения лечебного газа в невентилируемые, но перфузируемые участки лёгких (отёк бронхов, коллапсирование альвеол) и/или потеря резерва дилатации лёгочных сосудов под влиянием эндогенных и экзогенных вазодилататоров (NO, простагландин, брадикинин) [4]. Предполагается также, что повышенная деградация и/или уменьшение внутриклеточной концентрации цГМФ, опосредующего вазодилатирующий эффект иNO, может приводить к ослаблению действия иNO при ОРДС.

Предложено несколько путей повышения эффективности иNO-терапии при ОРДС. При сочетании с внутривенно вводимым алмитрином бисмесилатом, вы-

зывающим вазоконстрикцию в невентилируемых участках лёгких, влияние иNO на оксигенирующую функцию лёгких усиливается вследствие перераспределения кровотока в вентилируемые, доступные для проникновения лечебного газа участки лёгких [13]. Медикаментозное подавление активности фосфодиэстеразы 5, сопровождаемое увеличением цГМФ, усиливает вазодилатирующее действия иNO [14].

Было высказано предположение, что включение (рекрутирование) в газообмен ранее коллапсированных альвеол может способствовать улучшению внутрилёгочного распределения и повышению эффективности иNO [15]. С целью рекрутирования альвеол при ОРДС используют несколько методик проведения респираторной терапии: респираторный манёвр; ПДКВ с уровнем на 1–2 см вод. ст. выше нижней точки перегиба на инспираторной части кривой «давление-объём» при нулевом значении конечно-экспираторного давления; ИВЛ в положении на животе; высокочастотная осцилляционная вентиляция лёгких [16]. Показано, что при сочетании иNO с респираторным маневром уровень артериальной оксигенации значимо повышается [16]. Однако авторы этого исследования не уточняют, связано ли улучшение оксигенирующей функции лёгких с усилением эффективности иNO или с положительным эффектом респираторного манёвра.

Приступая к исследованию, исходили из предположения, что создание адекватного уровня ПДКВ, при котором происходит рекрутирование альвеол, может повлиять на эффективность иNO. Рекрутирующее действие ПДКВ оценивали по увеличению торакопульмональной податливости (комплаенса) и артериальной оксигенации по сравнению с нулевым конечно-экспираторным давлением. Исследование продемонстрировало, что достоверное усиление эффективности иNO по мере достижения уровня ПДКВ, при котором происходит увеличение торакопульмональной податливости и артериальной оксигенации, отмечается только у тех

больных ОРДС, у которых клинически значимый прирост  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (более 15%) на фоне иNO наблюдался и при нулевом значении конечно-эспираторного давления. У этих больных иNO и ПДКВ оказывают взаимодополняющее действие на артериальную оксигенацию. У больных с незначимым приростом  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (менее 15%) на фоне иNO при нулевом конечно-эспираторном давлении, создание ПДКВ не привело к заметному приросту эффективности иNO, несмотря на повышение торакопульмональной податливости.

Можно предполагать, что отсутствие резерва дилатации лёгочных сосудов делает неэффективным использование иNO при ОРДС, даже если созданы условия для более лучшего внутрилёгочного распределения ингаляционного вазодилататора при включении в газообмен ранее коллабированных альвеол. Обращает на себя внимание тот факт, что больные, не ответившие на иNO, имели достоверно более низкий уровень ДЛА и ИОЛСС, чем пациенты с первоначальным ответом на иNO. Причиной отсутствия повышения тонуса лёгочных сосудов у этих пациентов, возможно, является нарушение механизма компенсаторной гипоксической вазоконстрикции вследствие повышенного образования в лёгочных сосудах эндогенных вазодилататоров (простациклина, эндогенного NO). Отдельными исследованиями было выявлено усиление образования эндогенного NO в лёгких на ранних стадиях ОРДС [16]. Снижение эффективности иNO также связывают с накоплением внесосудистой воды и развитием интерстициального отёка лёгких, нарушающего диффузию ингаляционного вазодилататора через альвеолокапиллярную мембрану [17]. При сочетании ОРДС с септическим шоком снижение эффективности иNO объясняют повышением тонуса лёгочных сосудов под влиянием вазопрессорных препаратов [18]. Однако в нашем исследовании больные с различным первоначальным ответом на иNO по содержанию внесосудистой воды в лёгких, которую оценивали с помощью транспульмональной термодилуции, достоверно не различались. Кроме того, в исследование не были включены больные с высокой кардиотонической и вазопрессорной поддержкой, чтобы исключить влияние экзогенных симпатомиметиков на тонус лёгочных сосудов. Причины, по которым рекрутирование альвеол под влиянием ПДКВ не привело к повышению эффективности иNO, остались не выясненными.

Современная концепция ИВЛ при ОРДС предусматривает создание в конце выдоха такого уровня давления в дыхательных путях, при котором открытие альвеол в зависимых регионах лёгких не сопровождается

перераздуванием альвеол в независимых [19]. Под оптимальным ПДКВ многие авторы подразумевают уровень конечно-эспираторного давления, который на 2 и более см вод. ст. выше нижней точки перегиба на кривой «давление-объём» [20]. При этом ПДКВ может составлять 12 и более см вод. ст. Однако проведение ИВЛ с таким высоким уровнем ПДКВ у больных с компрометированной сократительной способностью миокарда правого желудочка может сопровождаться нарушением его насосной функции и снижением сердечного выброса на фоне увеличения лёгочного сосудистого сопротивления, вызванного компрессией лёгочных капилляров при повышении внутригрудного давления [21]. Уменьшение фракции изгнания правого желудочка с одновременным увеличением конечно-диастолического объёма правого желудочка выявлено при ПДКВ 10 см вод. ст. [22]. Снижение сердечного выброса во время ИВЛ с высоким ПДКВ также связывают с уменьшением венозного возврата, снижением податливости миокарда вследствие внешней компрессии сердца раздутыми лёгкими [23]. Проведённое нами исследование показало, что у обследованных больных как с наличием, так и отсутствием первоначального ответа на иNO, повышение ПДКВ до 8 см вод. ст. обеспечило улучшение оксигенирующей функции лёгких без существенного отрицательного влияния на гемодинамику и транспорт  $\text{O}_2$ . Дальнейшее повышение ПДКВ до 12–16 см вод. ст. сопровождалось увеличением ИОЛСС и снижением сердечного выброса. Таким образом, исследование подтвердило, что создание ПДКВ является высокоэффективным методом улучшения оксигенирующей функции лёгких при ОРДС. При выборе уровня ПДКВ у кардиохирургических больных необходимо учитывать его негативное влияние на насосную функцию правого и левого желудочка [24].

## Выводы

1. Создание ПДКВ, сопровождаемое увеличением торакопульмональной податливости, усиливает действия иNO на оксигенирующую функцию лёгких у больных ОРДС, у которых применение иNO было эффективным и при нулевом конечно-эспираторном давлении (приростом  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  более 15%). У этих пациентов ПДКВ и иNO оказывают взаимодополняющее влияние на артериальную оксигенацию.

2. У больных ОРДС с приростом  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  на фоне подачи иNO менее 15% при нулевом конечно-эспираторном давлении, создание ПДКВ не является мерой повышения эффективности иNO-терапии.

## Литература

1. Dellinger R. P., Zimmerman J. L., Taylor R. W. et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase trial. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 15–23.
2. Fierobe L., Brunet F., Dhainaut J. F. et al. Effect of inhaled nitric oxide on right ventricular function in adults respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1414–1419.
3. Шумаков В. И., Потцов В. Н., Косолапов Д. А. и др. Коррекция нарушений NO-зависимой дилатации сосудов малого круга при остром респираторном дистресс-синдроме у кардиохирургических больных. *Вестн. Рос. АМН* 2006; 11: 5–8.
4. Griffiths M. J. D., Evans T. W. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2683–2695.
5. Varkul V. P., Stewart T. E., Lapinsky S. E. et al. Successful use of combined high-frequency oscillatory ventilation, inhaled nitric oxide in the acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiol.* 2001; 95: 797–798.
6. Gattinoni L., Cairon M., Cressoni M. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1775–1796.

7. Bernard G. R., Artigas A., Brigham K. L. et al. Report of the American-European consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcome, and clinical trial coordination. *J. Crit. Care* 1994; 9: 72–81.
8. Murray J. F., Mattham M. A., Luce J. M., Flick M. R. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 720–723.
9. Ferreira F. L. et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 1754–1758.
10. 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.
11. Taylor R. W., Zimmermann J. L., Dellinger R. P. et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury; a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1603–1609.
12. Payen D., Valet B. L'ARDS GdEdNd: results of the French prospective multicentric randomized double-blind placebo-controlled trial on inhaled nitric oxide (NO) ARDS. *Intens. Care Med.*; 25: S166.
13. Gallart L., Lu Q., Puybasset L. et al. Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1770–1777.
14. Atz A. M., Lefler A. K., Fairbrother D. L. et al. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crisis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 124: 628–629.
15. Park K. J., Lee Y. J., Oh Y. J. et al. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei. Med. J.* 2003; 44 (2): 219–226.
16. Fan E., Needham D. M., Stewart T. S. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2005; 294 (22): 2889–2896.
17. Zhu S., Ware L. B., Geiser T. et al. Increased levels of nitrate and surfactant protein A nitration in the pulmonary edema fluid of patients with acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 166–172.
18. Krafft P., Fridrich P., Fitzgerald R. D. et al. Effectiveness of nitric oxide inhalation in septic ARDS. *Chest* 1996; 109: 486–493.
19. Gattinoni L., Chiumello D., Pelosi P., Vagginelli F. Gas exchange in ARDS patients. In: Euroanesthesia. Refresher course lecture; 2003. 227–231.
20. Amato M. B. P., Barbas C. S. V., Medeiros D. M. et al. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 338: 347–354.
21. Gommers D., dos Reis M. D. The role of protective ventilation in cardiac surgery patients. In: Yearbook of intensive care and emergency medicine. Ed. Vincent J.-L. Springer; 2007. 398–406.
22. Dambrosio M., Fiore G., Brienza N. et al. Right ventricular myocardial function in ARF patients. PEEP as a challenge for the right heart. *Intens. Care Med.* 1996; 22: 772–780.
23. Schmitt J.-M., Viellard-baron A., Augarde R. et al. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular impedance evaluated by pulmonary Doppler flow velocity measurements. *Crit. Care Med.* 2001; 2: 1154–1118.
24. Huemer G., Kolev N., Kurz A., Zimpfer M. Influence of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular performance assessed by Doppler two-dimensional echocardiography. *Chest* 1994; 106: 67–73.

Поступила 04.05.07

## ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,  
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов  
и научных сотрудников

**Тематика журнала:** патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

**Аудитория:** лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последипломого образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

## ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций