

**ЧЫОНГ ТХИ ТУЕТ**

**ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ.  
ГИПЕРКАПНИЧЕСКАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И  
РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ**

3.1.29 – Пульмонология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Чучалин Александр Григорьевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор **Шмелев Евгений Иванович**  
заведующий отделом гранулематозных болезней легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Российской академии медицинских наук.

Доктор медицинских наук, профессор **Лещенко Игорь Викторович**  
профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

**Дубровская Мария Игоревна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Согласно стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) включена в список хронических неинфекционных заболеваний, является социально значимой болезнью с высоким распространением и смертностью (GOLD 2021).

Особенностью течения ХОБЛ является развитие обострений (GOLD 2021). Обострение ХОБЛ – это острое событие. Оно характеризуется ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению схемы используемой медикаментозной терапии (Ko F.W. et al., 2016; Vogelmeier C.F. et al., 2020; GOLD 2021).

Обострение ХОБЛ – основная причина обращения больных в стационар за неотложной медицинской помощью (Viniol C. et al., 2018). Частые обострения приводят к ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний, к значимому снижению качества жизни (Celli V. R. et al., 2021).

Основной причиной смерти больных ХОБЛ является тяжелое обострение с развитием гиперкапнической дыхательной недостаточности (ДН) (Vogelmeier C. F. et al., 2020). Высока летальность среди пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, осложненной гиперкапнией и респираторным ацидозом.

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) – единственный доказанный метод терапии, способный снизить летальность при ХОБЛ (Cabrini L. et al., 2015). Однако НИВЛ не позволяет избежать эндотрахеальной интубации примерно у 25% пациентов (Echevarria C. et al., 2020), которые впоследствии дольше находятся в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и в больнице, а также имеют более высокий уровень смертности (Cabrini L. et al., 2015). НИВЛ снижает число больных, которым проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Однако через год после выписки летальность у этой группы пациентов составляет 40%, а через 3 года – 50% (Adamson SL et al., 2016; Echevarria C. et al., 2021).

Поэтому любая вспомогательная терапия, способная повысить эффективность НИВЛ, будет неопределимой и полезной. Одним из таких подходов может быть ингаляция смесью гелия и кислорода (t-He/O<sub>2</sub>) и оксидом азота (iNO).

В нашей стране термический гелиокс применяют для лечения ДН. В клинической практике iNO используется для лечения первичной легочной гипертензии. Каждый из этих методов использовался самостоятельно. Комплексная терапия НИВЛ, t-He/O<sub>2</sub> и iNO для лечения пациентов ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ДН и вторичной легочной гипертензией, используется впервые. Новая методика является усовершенствованным методом лечения пациентов ХОБЛ в период обострения, с использованием современных технологий. Метод основан на изменении способа доставки кислорода и на снижении признаков эндотелиальной дисфункции.

## **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время установлено, что НИВЛ – единственный доказанный метод терапии, который способен снизить летальность у больных ХОБЛ с гиперкапнической ДН (Авдеев С.Н., 2017; Чучалин А.Г. 2017; Власенко А.В., 2021; Абаева А.А., 2022). Метод входит в стандарты GOLD 2021, Федеральные клинические рекомендации по лечению обострения ХОБЛ. Доказана высокая эффективность термического гелиокса для доставки кислорода (Куценко М.А., 2001; Шогенова Л.В., 2003; Ким Т.Г., 2021) и iNO для снижения эндотелиальной дисфункции и коррекции легочной гипертензии у пациентов с заболеваниями легких и сердечно сосудистой системы (Чучалин А.Г. 2017., Авдеев С.Н., 2003; Levine A.B., 2012).

В международных и отечественных базах научной литературы данных о проведении комбинированной терапии, при которой НИВЛ сочетают с t-He/O<sub>2</sub> и оксидом азота (iNO) у пациентов ХОБЛ в период обострения осложненной ДН и легочной гипертензией не было обнаружено.

## **Цель исследования**

Разработать лечебный алгоритм сочетанного применения t-He/O<sub>2</sub>, iNO и НИВЛ у больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией.

## **Задачи исследования**

1. Определить влияние комбинированной терапии НИВЛ, t-He/O<sub>2</sub>, iNO на клинические показатели, газообмен и функциональное состояние легких больных ХОБЛ с острой формой гиперкапнической ДН.
2. Выявить влияние комбинированной терапии НИВЛ, t-He/O<sub>2</sub>, iNO на транспорт кислорода.
3. Установить влияние комбинированной терапии НИВЛ, t-He/O<sub>2</sub>, iNO на индекс ригидности сосудов, тонуса мелких и гемодинамику малого круга кровообращения (МКК).
4. Проанализировать влияние комбинированной терапии НИВЛ, t-He/O<sub>2</sub>, iNO на переносимость физической нагрузки.
5. Оптимизировать лечебный алгоритм комбинированной терапии НИВЛ, t-He/O<sub>2</sub>, iNO у больных ХОБЛ с острой формой гиперкапнической ДН.

## **Научная новизна полученных результатов**

Впервые применялась сочетанная терапия НИВЛ с t-He/O<sub>2</sub>, iNO у больных с обострением ХОБЛ, осложненной ДН и легочной гипертензией.

Впервые, изучалась клиническая эффективность сочетанного применения НИВЛ с t-He/O<sub>2</sub>, и iNO у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН и легочной гипертензией.

Впервые установлено влияние сочетанной терапии НИВЛ с t-He/O<sub>2</sub> и iNO на транспорт кислорода, функцию эндотелия сосудов у больных ХОБЛ с острой гиперкапнической ДН и легочной гипертензией.

Впервые разработан алгоритм применения комбинированной терапии НИВЛ,

термического гелиокса, оксида азота и тактика ведения больных ХОБЛ в период обострения осложненной гиперкапнией и легочной гипертензией.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании данной работы внедрена методика комбинированной терапии НИВЛ с t-He/O<sub>2</sub> и iNO в алгоритм ведения больных ХОБЛ в период обострения осложненной гиперкапнией и легочной гипертензией. Это позволит уменьшить необходимость перевода пациентов в ОРИТ, снизить внутрибольничную летальность. Метод может быть применен в отделениях пульмонологии, терапии, интенсивной терапии.

### **Методология и методы исследования**

Проведено рандомизированное, параллельное проспективное исследование. Обследованы 120 пациентов (106 мужчин и 24 женщин) с тяжелым обострением ХОБЛ, которые были госпитализированы в ГКБ им. Д.Д. Плетнева в период с 10.2019 г. по 02.2022 г. 60 пациентов соответствовали критериям включения в исследование. 30 пациентам основной группы проводилась НИВЛ + t-He/O<sub>2</sub> и iNO на фоне стандартной медикаментозной терапии и O<sub>2</sub> терапии. 30 пациентам контрольной группы проводилась НИВЛ на фоне стандартной медикаментозной терапии и O<sub>2</sub> терапии. Всем пациентам было проведено эхокардиографическое исследование, пульсоксиметрия, оценивались газовый состав артериальной, венозной и капиллярной крови, кислотно-щелочное равновесие, эластичность сосудов, толерантность к физической нагрузке. При проведении статистического анализа были использованы программы GraphPad Prism 8 и STATISTICA 12.0.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Сочетанная терапия НИВЛ, t-He/O<sub>2</sub>, iNO у больных, страдающих ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ДН и легочной гипертензией является безопасным и эффективным методом.
2. Использование комбинированной терапии у больных с гиперкапнической ДН в период обострения ХОБЛ более эффективно в сравнении с НИВЛ и кислородотерапией позволяет: улучшить клиническое состояние больных, уменьшить диспноэ, увеличить SpO<sub>2</sub>, улучшить субъективное состояние.
3. Сочетанная терапия НИВЛ, O<sub>2</sub>, t-He/O<sub>2</sub>, iNO приводит к улучшению транспорта кислорода: повышению PaO<sub>2</sub>, элиминации PaCO<sub>2</sub>.
4. Комбинированная терапия НИВЛ, O<sub>2</sub>, t-He/O<sub>2</sub>, iNO оказывает влияние на гемодинамику МКК, о чем свидетельствует снижение показателя шунтирования крови, давления в легочной артерии и тонуса мелких артерий.
5. Комбинированная терапия НИВЛ, O<sub>2</sub>, t-He/O<sub>2</sub>, iNO является более эффективным методом, чем НИВЛ с кислородотерапией, что отражается в увеличении толерантности к нагрузке и пройденного расстояния во время проведения теста 6-минутной ходьбы.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации,

основаны на изучении клинического материала и теоретических положений последних лет по лечению ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ДН. В работе использованы современные методы лечения обострения ХОБЛ, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований. Статистическая обработка выполнена согласно современным требованиям медико-биологической статистики.

Основные положения работы и результаты исследования были представлены и обсуждены на международном конгрессе online Вьетнам VNRS (Ханой, 2021), на Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2021).

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ОРИТ, пульмонологического и терапевтического отделений Государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнёва» Департамента здравоохранения г. Москвы, отделения реанимации и интенсивной терапии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ.

Результаты исследования используются во время подготовки студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Чучалин А.Г.)

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности «3.1.29. Пульмонология». Результаты проведенной работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3, 4, 5 паспорта научной специальности «Пульмонология (медицинские науки)».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 работы опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведена работа клинического и инструментального обследования пациентов. Автор проводил анализ медицинских карт, забор и анализ газового состава артериальной, венозной, капиллярной крови, спирометрию, исследование ригидности и эндотелиальной функции сосудов. Автором лично проводилась неинвазивная вентиляция легких, ингаляция термическим гелиоксом, оксидом азота.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 101 странице печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, вывода, списка литературы, приложения. Всего использовано 156 источников литературы, включающих 19 отечественных и 137 зарубежных. Материал диссертации иллюстрирован 34 рисунками и 8 таблицами. Диссертация изложена на русском языке.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Общая характеристика больных и методов исследования

Исследование рандомизированное, параллельное проспективное проводилось на базе ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ с 2019 г. по 2022 г. Обследованы 120 пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, с признаками гиперкапнической ДН и легочной гипертензией (группа 3, согласно классификации ВОЗ). Разработанный протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова № 194 от 16.03.2020.

Каждому пациенту, перед рандомизацией, предоставлялись информационный лист и форма информированного согласия, были разъяснены цели исследования, задачи, методы его проведения, ожидаемый результат, возможные побочные явления, конфиденциальность полученной информации. Исследование отвечало требованиям, изложенным в «Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации» 1964 г, последнего пересмотра 2013 г., и в декларации ЮНЕСКО «Всеобщая декларация по биоэтике и правам человека», 2005 г.

Исходно у всех пациентов оценили демографические данные (возраст, вес, рост, индекс массы тела, стаж курения), клинические показатели ЧСС, АД, ЧДД, SpO<sub>2</sub>. Степень выраженности одышки оценивали по шкале mMRC и Borg.

Возраст пациентов, включенных в исследование, составлял от 53 до 84 лет. У всех пациентов были признаки инфекции трахеобронхиального дерева. Причины ОДН у пациентов обеих групп не различались. Неконтролируемая O<sub>2</sub> терапия, обуславливающая гиперкапнию, в основной группе составляла 40%, в контрольной группе 42%.

**Критерии включения** в исследование: наличие в анамнезе ХОБЛ более 2 лет, с выраженными клиническими симптомами (САТ > 10, mMRC ≥ 2); признаки тяжелого обострения (кашель, одышка); СДЛА > 40 мм рт. ст.; PaO<sub>2</sub> < 60 мм рт. ст.; PaCO<sub>2</sub> > 45 мм рт.ст.

**Критерии исключения** из исследования: изменения в сфере сознания (сопор, кома); PaCO<sub>2</sub> > 80 мм рт. ст.; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка < 50%; остановка дыхания; портальная гипертензия; острая и хроническая ТЭЛА.

После рандомизации 60 пациентов были разделены на основную и контрольную группу с помощью генератора случайных чисел. 30 человек основной группы (м/ж: 26/4), проводилась ViPAP +- Ne/O<sub>2</sub> и iNO терапия на фоне стандартной медикаментозной и O<sub>2</sub> терапии. ViPAP терапия +O<sub>2</sub> проводилась более 15 часов в сутки.

30 человек контрольной группы (м/ж: 24/6) получали НИВЛ в режиме S/T на фоне стандартной медикаментозной и O<sub>2</sub> терапии. ViPAP терапия + O<sub>2</sub> так же проводилась более 15 часов в сутки. Контроль эффективности терапии проводился на 1-е, 3-е, 6-е, 9-е, 15-е сутки.

Оценивали состояние пациентов, ЧДД, ЧСС, SpO<sub>2</sub>, одышку по шкале mMRC и Borg, транспорт кислорода (исследование артериальной, венозной и капиллярной крови), рассчитывался шунт, исследовали СДЛА, эластичность сосудов (SI, RI), переносимость нагрузки (Тест 6 минутной ходьбой).

В основной группе антибиотики внутривенно (в/в) получали 28 (93,3%) пациентов, глюкокортикостероиды в/в 30 (100%) пациентов, селективный антагонист β<sub>2</sub>-адренергических

рецепторов через небулайзер 30 (100%) пациентов, ингибитор фосфодиэстераз в/в 25 (83,3%) пациентов; антикоагулянт прямого действия 27 (90%) пациентов, диуретики 25 (83,3%) пациентов. В контрольной группе антибиотики в/в получали 29 (96,7%) пациентов; глюкокортикостероиды в/в 28 (93,3%) пациентов, эуфиллин 27 (90%) пациентов, селективный антагонист  $\beta_2$ -адренергических рецепторов через небулайзер 30 (100%) пациентов, диуретики 27 (90%) пациентов, антикоагулянт прямого действия 25 (83,3%) пациентов.

### **Методы обследования**

**Клиническая оценка состояния больных.** Всем пациентам измеряли уровень сознания, частоту дыхательных экскурсий и сердечных сокращений, артериальное давление. Оценивали наличие симптомов сердечной недостаточности, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры. Определяли фенотип ХОБЛ.

**Функция внешнего дыхания** Спирография проводилась путем анализа кривой «поток – объем» на спироанализаторе Flowscreen (Erich Jaeger, Wurzburg, Германия). Оценивали показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>).

**Газовый состав артериальной и венозной и капиллярной крови.** Исследование крови проводили экспресс методом на автоматическом анализаторе ABL-500 (Radiometer Copenhagen, Дания), после взятия артериальной и венозной крови гепаринизированным шприцем методом пункции лучевой артерии и венозного сосуда. Взятие крови проводилось в положении лежа исходно и на 1-е, 3-е, 6-е, 9-е, 15-е сутки утром, натощак, до ингаляции исследуемой терапии.

**Эхокардиография.** Неинвазивная оценка гемодинамики и подбор индивидуальной дозы iNO методом доплерэхокардиографии проводилась на ультразвуковом анализаторе Vivid 7 (General Electric, США).

**Фотоплетизмография.** Исследование артериальной ригидности проводили методом регистрации скорости распространения пульсовой волны (аппарат «Pulse Trace PCA», MicroMedical, Великобритания).

**Тест 6-минутной ходьбы.** Тест выполнялся в утренние часы. Предварительно пациент должен был легко позавтракать за 3–4 часа до исследования, не принимать кардиологических препаратов, не курить. За 10 минут до начала проведения теста пациент должен был спокойно посидеть. Перед началом теста оценивали, пульс, АД, SpO<sub>2</sub>, одышку по шкале Borg.

Во время проведения теста пациент шел, не форсируя темп ходьбы, по размеченному коридору. По истечении 6 минут пациента просили остановиться. Вновь оценивали пульс, АД, SpO<sub>2</sub>, одышку по шкале Borg. После пациенту предлагали присесть, наблюдали за ним как минимум 10 минут. Проводилось измерение пройденного расстояния по меткам (каждая метка 1,5 метра).

**Объем медикаментозной терапии** соответствовал тяжести обострения ХОБЛ, согласно рекомендациям GOLD 2020-2021. Антибактериальная терапия проводилась индивидуально, согласно чувствительности микроорганизма, вызвавшего обострение заболевания.

**Ингаляционная терапия оксидом азота и термическим гелиоксом.** Ингаляция NO

проводилась через носовую канюлю (Intersurgical Ltd, Великобритания), соединенную с аппаратом «ТИАНОКС» (РФЯЦ-ВНИИЭФ, Россия). Точное титрование подаваемой концентрации NO в носовую канюлю проводилось путем ручного регулирования.

Ингаляции iNO проводились пациентам основной группы, ежедневно 90 минут в сутки в течение 15 дней, в индивидуальной концентрации от 40 до 85 ppm. Индивидуальной считалась концентрация ингаляционного NO, при которой происходило снижение СДЛА более чем на 20%, определяемое методом доплер-ЭхоКГ, которое проводилось до начала исследования после рандомизации.

Ингаляция t-He/O<sub>2</sub> пациентам основной группы проводилась с помощью аппарата «Гелиокс Экстрим» (регистрационное удостоверение № РЗН 22016/3988 от 20.04.2016 г.). Был применен режим авто (аппарат самостоятельно подавал концентрацию FiO<sub>2</sub> для поддержания SpO<sub>2</sub> в пределах 98–99%). Ингаляции t-He/O<sub>2</sub> проводились 3-4 раза в сутки по 5–20 минут, с содержанием гелия 65–75% и кислорода 25–35%, с температурой газовой смеси 55–65 С, в течение 15 дней.

### **Статистическая обработка**

Рандомизация групп и статистический анализ полученных результатов были выполнены с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 и STATISTICA 12.0. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Рандомизацию групп по исходным количественным показателям осуществляли с помощью непарного t-теста и критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных данных проводили с использованием таблиц сопряженности по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса или с помощью присвоения условных значений с последующим анализом с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Для оценки одновременного влияния группы и продолжительности воздействия, и взаимодействия между этими факторами, использовали двухфакторный дисперсионный анализ Two-way ANOVA. В случае, если данные были непригодны к анализу в исходном виде, использовали преобразованные в логарифмы значения, после чего проводилась проверка нормальности и преобразованные данные подвергали дисперсионному анализу. Исключение статистических выбросов проводили с использованием критерия ROUT при Q не >1%. Качественные данные описывали абсолютными (n) и относительными частотами (%). Количественные переменные представлены в виде средних значений±стандартное отклонение (Mean±SD) или медианы (Me). Различия считали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клиническая характеристика обследованных больных**

При сравнении основной и контрольной группы, статистически значимых различий в исходных показателях мы не наблюдали (Таблица 1).

Таблица 1 – Антропометрические показатели пациентов двух групп (M ± SD)

Показатели	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Значение p
Возраст, лет	68,4±9,3	67,9± 57,5	p > 0,05
Женщины, n (%)	4 (13,3%)	6 (20,0%)	p > 0,05
Мужчины, n (%)	26 (86,6%)	24(80,0%)	p > 0,05
Рост, см	169,3±10,145	163,6±19,5	p > 0,05
Вес, кг	87,8±16,5	84,7±14,9	p > 0,05
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,9±4,5	25,9±5,0	p > 0,05
Индекс курения, пачка /лет	36,7±12,5	39,4±14,7	p > 0,05

Пациенты имели сходные демографические (возраст, пол, вес, рост), клинические и функциональные показатели. Среди 60 пациентов, включенных в исследование, у 22 пациентов (36,7%) отмечался бронхитический фенотип, у 16 (26,7%) – эмфизематозный, у 12 (20,0%) – ХОБЛ + БА, у 5 (8,3%) – ХОБЛ + БЭ, у 5 (8,3%) – с частыми обострениями. Мы оценили клиническое состояние пациентов (Таблица 2).

Таблица 2 – Исходные показатели клинического состояния пациентов (M ± SD)

Показатели (при поступлении)	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Значение p
SpO <sub>2</sub> , %	85,72±3,41	85,22±3,54	p > 0,05
ЧДД, мин-1	27,42±2,34	26,31±2,23	p > 0,05
ЧСС, мин-1	92,13±8,55	93,92±8,44	p > 0,05
САД, мм рт. ст.	128,12±10,53	132,31±12,73	p > 0,05
ДАД, мм рт. ст.	87,21±9,65	85,13±7,64	p > 0,05
Borg, баллы	5,43±1,47	5,24±1,25	p > 0,05

Как видно из таблицы, все больные были госпитализированы в тяжелом состоянии, с низким SpO<sub>2</sub>, высокой ЧДД и ЧСС. Мы проанализировали сопутствующие заболевания в обеих группах (Таблица 3).

Таблица 3 – Коморбидность пациентов основной и контрольной группы (M ± SD)

Коморбидность пациентов	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Значение p
Ишемическая болезнь сердца	2 (6,67%)	1 (3,33%)	p > 0,05
Артериальная гипертензия	8 (26,67%)	9 (30,0%)	p > 0,05
Ожирение	7 (23,33%)	6 (20,0%)	p > 0,05
Синдром обструктивного апноэ сна	5 (16,67%)	4 (13,33%)	p > 0,05
Сахарный диабет	3 (10,0%)	2 (6,67%)	p > 0,05
Остеопороз	6 (20,0%)	3 (10,0%)	p > 0,05
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	5 (16,67%)	2 (6,67%)	p > 0,05

Статистически значимых различий коморбидности между основной и контрольной группами не отмечалось. Наиболее часто встречались сердечно-сосудистые заболевания,

артериальная гипертензия, остеопороз. Была оценена и проанализирована степень тяжести ХОБЛ пациентов основной и контрольной группы (Таблица 4).

Таблица 4 – Степени тяжести пациентов основной и контрольной группы (M ± SD)

Показатели	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Значение p
CAT	25,64±4,71	24,22±3,98	p > 0,05
mMRC	3,25±0,92	2,95±0,72	p > 0,05
Число обострений за прошедший год потребовавшие госпитализации в стационар	1,17±0,75	1,21±0,67	p > 0,05
Число обострений за прошедший год, не потребовавшие госпитализации в стационар	1,07±0,83	1,12±0,65	p > 0,05

Количество обострений за предшествующий год было больше 1 раза. В обеих группах преобладали больные GOLD D, 93,35% и 90,23% соответственно. Всем пациентам проводился анализ газового состава артериальной крови и кислотно-щелочного равновесия (Таблица 5).

Таблица 5 – Исходные показатели газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови у пациентов обеих групп (M ± SD)

Показатели	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	Значение p
pH	7,31±0,08	7,33±0,09	p > 0,05
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	53,4 ±5,4	52,8±6,2	p > 0,05
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	57,9±6,5	58,7±8,7	p > 0,05
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мм рт. ст.	36,2±6,4	37,3±5,1	p > 0,05
SaO <sub>2</sub> %	86,9±2,5	85,3±4,1	p > 0,05
Lactat, ммоль/л	2,8±0,8	2,7±0,8	p > 0,05

Исходно у всех пациентов имелись лабораторные признаки артериальной гиперкапнии и гипоксемии. У 95,7% на фоне дыхания воздушной смесью при FiO<sub>2</sub> 21% PaO<sub>2</sub> было < 60 мм рт.ст. Респираторный ацидоз наблюдался у 90% больных. Различий между показателями в исследуемых группах не отмечалось.

#### **Влияние НИВЛ и комбинированной терапии (НИВЛ + t-He/O<sub>2</sub> + iNO) на показатели клинического состояния пациентов обеих групп**

У всех пациентов основной группы исследуемая терапия оказала благоприятный эффект. В контрольной группе положительный эффект был выявлен лишь у 18 из 30 пациентов. Положительная динамика клинического состояния проявлялась в уменьшении проявлений угнетения сознания, астении, мышечной гипотонии, акроцианоза. Отмечалось улучшение субъективного состояния, которое оценивалось по шкале Borg (Рисунок 1).

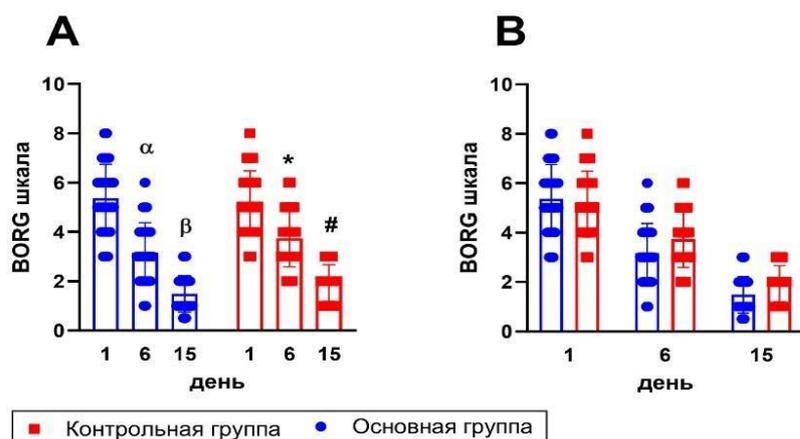


Рисунок 1 – Субъективное состояние по шкале BORG у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение, В – межгрупповое сравнение

Основная группа:  $\alpha$  – день 6 vs день 1, 15,  $p < 0,0001$ ;  $\beta$  – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ .

Контрольная группа: \* – день 6 vs день 1, 15,  $p < 0,0001$ ; # – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons test)

В основной группе, статистически значимо снизилась одышка с  $5,4 \pm 1,4$  до  $2,1 \pm 1,8$  ( $p < 0,05$ ); а в контрольной группе – с  $5,2 \pm 1,2$  до  $3,1 \pm 1,5$  ( $p < 0,05$ ). Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия (Рисунок 2).

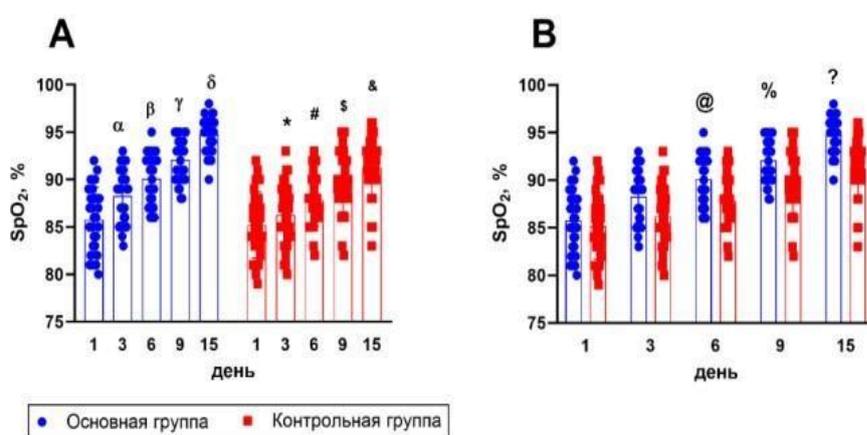


Рисунок 2 – Уровень насыщения крови кислородом у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение: Основная группа:  $\alpha$  – день 3 vs день 1, 6, 9, 15,  $p < 0,01$ ;  $\beta$  – день 6 vs день 1, 9, 15,  $p < 0,001$ ;  $\gamma$  – день 9 vs день 1, 15,  $p < 0,001$ ;  $\delta$  – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Контрольная группа: \* – день 3 vs день 1, 6, 9, 15,  $p < 0,05$ ; # – день 6 vs день 1, 9,  $p < 0,01$ ; \$ – день 9 vs день 1, 15,  $p < 0,0001$ ; & – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons test).

В – межгрупповое сравнение: @ – 6-й день  $p < 0,01$ ; % – 9-й день  $p < 0,01$ ; ? – 15-й день  $p < 0,001$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test)

Улучшилось  $SpO_2$  в основной группе с  $85,7 \pm 3,4$  до  $95,4 \pm 3,1\%$  ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе – с  $85,2 \pm 3,5\%$  до  $91,3 \pm 2,9$  ( $p < 0,05$ ). На фоне проводимой комбинированной терапии НИВЛ + t-He/O<sub>2</sub> + iNO у 30 пациентов основной группы побочные эффекты не наблюдались.

Дополнительной потребности в изменении исходно назначенной медикаментозной терапии не возникло. В контрольной группе, у 3 пациентов возникла бронхообструкция, которая сопровождалась ухудшением SpO<sub>2</sub>. Этим пациентам потребовалось изменить медикаментозную терапию, увеличив дозу ингалируемого β<sub>2</sub>-агониста до 4 раз в сутки; двум пациентам пришлось вводить аминофиллин внутривенно, трем пациентам – глюкокортикостероиды внутривенно.

Исследуемая комбинированная терапия оказалась комфортной для пациентов. Во время лечения комбинацией трех методов НИВЛ, t-He/O<sub>2</sub> и iNO, побочных эффектов ни у кого не возникло. Большинство пациентов достаточно быстро, в течение одной минуты, адаптировались к дыханию через «Гелиокс Экстрим» и «ТИАНОКС». Неприятных ощущений во время дыхания t-He/O<sub>2</sub> и iNO пациенты не испытывали. При дыхании t-He/O<sub>2</sub> у всех пациентов возникало изменение тембра голоса, которое исчезало в течение минуты после окончания сеанса и в последующем их не беспокоило.

### **Влияние НИВЛ и комбинированной терапии (НИВЛ + t-He/O<sub>2</sub> + iNO) на показатели функционального состояния легких**

У всех пациентов основной и контрольной групп исходно наблюдались обструктивные нарушения различной степени выраженности (Таблица 6).

Таблица 6 – Исходные данные функции внешнего дыхания у пациентов основной и контрольной группы (M ± SD)

<b>Показатели</b>	<b>Основная группа (n=30)</b>	<b>Контрольная группа (n=30)</b>	<b>Значение p</b>
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,08±0,25	1,12±0,18	p > 0,05
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	31,16± 9,42	32,85±7,81	p > 0,05
ФЖЕЛ, л	1,87±0,76	1,91±0,46	p > 0,05
ФЖЕЛ, % от должного	47,0±5,88	48,16±5,24	p > 0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ %	50,13±7,8	52,54±9,42	p > 0,05

В 87,5% случаев были выявлены признаки генерализованной бронхообструкции и статистически значимое снижение ФЖЕЛ – ниже 60% от должного значения.

В основной группе, где использовали комбинированную терапию, на 6-й и 15-й дни отмечался статистически значимый прирост ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с изменениями в контрольной группе. На 6-й и 5-й дни наблюдался последовательный статистически значимый прирост ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. При межгрупповом сравнении результатов, статистически значимая разница ФЖЕЛ отмечена на 15-й день терапии.

Результаты показателей спирометрии на фоне исследуемой терапии представлены на Рисунках 3, 4.

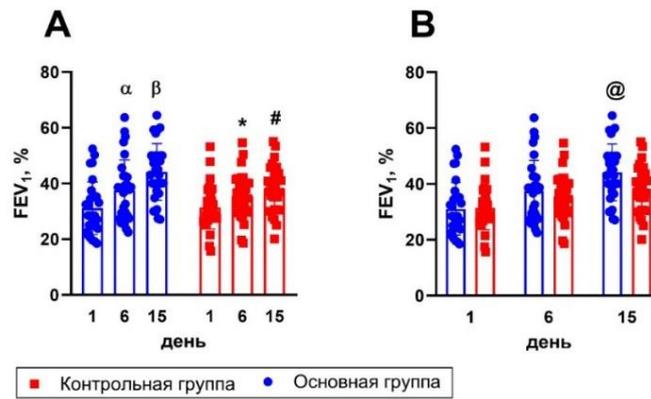


Рисунок 3 – Объем форсированного выдоха за 1 секунду у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение: Основная группа:  $\alpha$  – день 6 vs день 1, 15,  $p < 0,0001$ ;  $\beta$  – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Контрольная группа:  $*$  – день 6 vs день 1, 15,  $p < 0,0001$ ;  $\#$  – день 15 vs день 1, 6,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons test).

В – межгрупповое сравнение:  $@$  – 15 день,  $p < 0,05$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test)

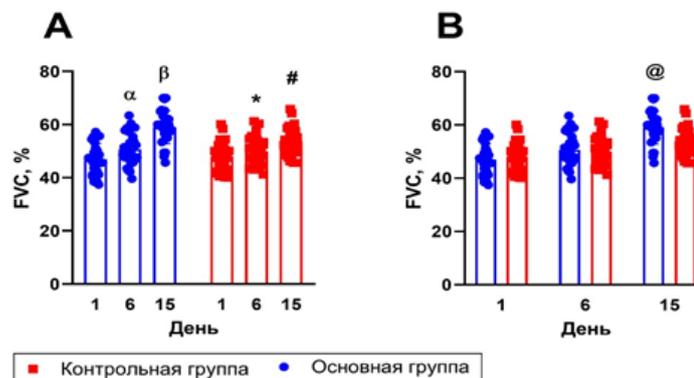


Рисунок 4 – Форсированная жизненная емкость легких у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение. Основная группа:  $\alpha$  – день 6 vs день 1, 15,  $p < 0,0001$ ;  $\beta$  – день 15 vs день 1,  $p = 0,0001$ . Контрольная группа:  $*$  – день 6 vs день 1, 15,  $p < 0,0001$ ;  $\#$  – день 15 vs день 1, 6,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons test).

В – межгрупповое сравнение.  $@$  – день 15,  $p < 0,01$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test)

Таким образом, использование комбинированной терапии, по сравнению с НИВЛ у больных ХОБЛ в период обострения осложненной ДН и легочной гипертензией, более эффективно позволяет: улучшить клиническое состояние, уменьшить диспноэ, тахипноэ, субъективное состояние, которое оценивалось по шкале Borg, показатели функциональной способности легких. Комбинированная терапия НИВЛ + t-He/O<sub>2</sub> + iNO не сопровождалась клинически значимыми побочными эффектами.

## Влияние НИВЛ и комбинированной терапии (НИВЛ + t-He/O<sub>2</sub> + iNO) на показатели газового состава крови и кислотно-щелочное равновесие

Пациентам основной и контрольной группы исследовали показатели газового состава артериальной, венозной, капиллярной крови и кислотно-щелочное равновесие (Рисунок 5, 6, 7, 8).

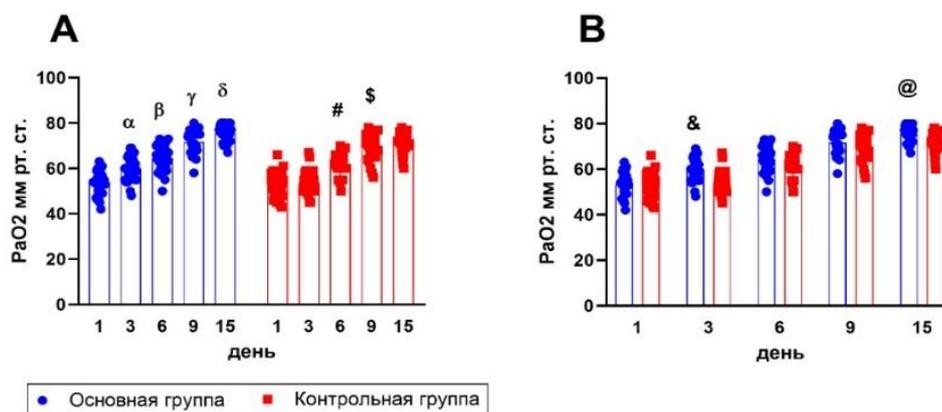


Рисунок 5 – Парциальное давление кислорода в артериальной крови у пациентов обеих групп  
 Примечание – А – внутригрупповое сравнение: Основная группа: α – день 3 vs день 1, 6, 9, 15,  $p < 0,0001$ ; β – день 6 vs день 9, 15,  $p < 0,0001$ ; γ – день 9 vs день 15,  $p < 0,0001$ ; δ – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Контрольная группа: # – день 6 vs день 3,  $p < 0,0001$ ; \$ – день 9 vs день 3, 6,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons test).  
 В – межгрупповое сравнение. & – 3-й день,  $< 0,05$ . @ – 15-й день,  $p < 0,05$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test)

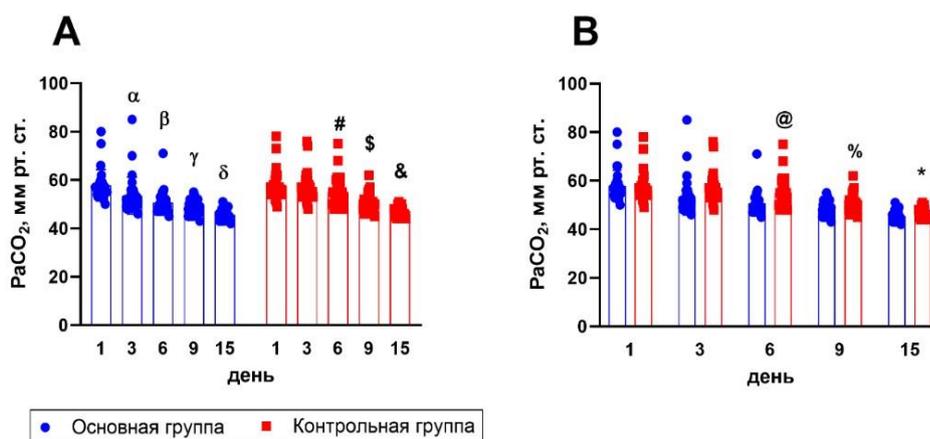


Рисунок 6 – Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови  
 Примечание – А – внутригрупповое сравнение. Основная группа: α – день 3 vs день 1, 6, 9, 15,  $p < 0,0001$ ; β – день 6 vs день 9, 15,  $p < 0,001$ ; γ – день 9 vs день 15,  $p < 0,0001$ ; δ – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Контрольная группа: # – день 6 vs день 3, 9, 15,  $p < 0,01$ ; \$ – день 9 vs день 15,  $p < 0,0001$ ; & – день 15 vs день 1, 3,  $p < 0,001$ . Two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons test).  
 В – межгрупповое сравнение. @ – 6-й день,  $p < 0,001$ ; % – 9-й день,  $p < 0,01$ ; \* – 15-й день,  $p < 0,05$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test)

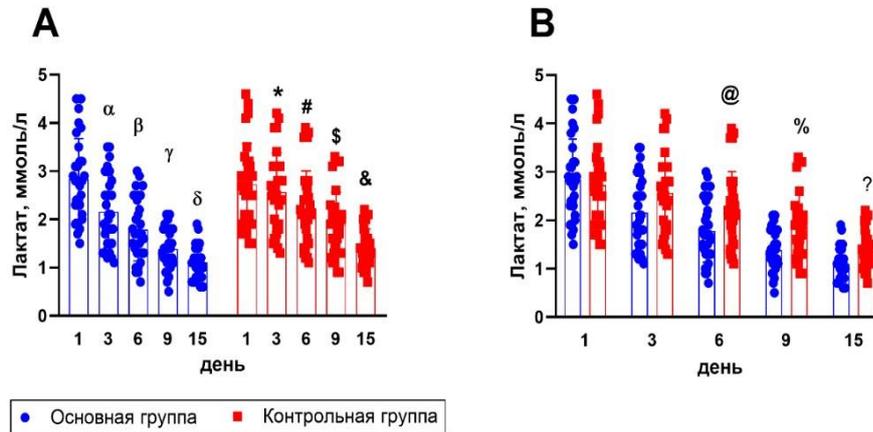


Рисунок 7 – Содержание лактата в артериальной крови у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение. Основная группа:  $\alpha$  – день 3 vs день 1, 6, 9, 15,  $p < 0,0001$ ;  $\beta$  – день 6 vs день 9, 15,  $p < 0,0001$ ;  $\gamma$  – день 9 vs день 15,  $p < 0,0001$ ;  $\delta$  – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Контрольная группа: \* – день 3 vs день 1, 6, 9, 15,  $p < 0,0001$ ; # – день 6 vs день 9, 15,  $p < 0,0001$ ; \$ – день 9 vs день 15,  $p < 0,0001$ ; & – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons test).

В – межгрупповое сравнение: @ – 6-й день,  $p < 0,001$ ; % – 9-й день,  $p < 0,01$ ; ? – 15-й день,  $p < 0,05$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test)

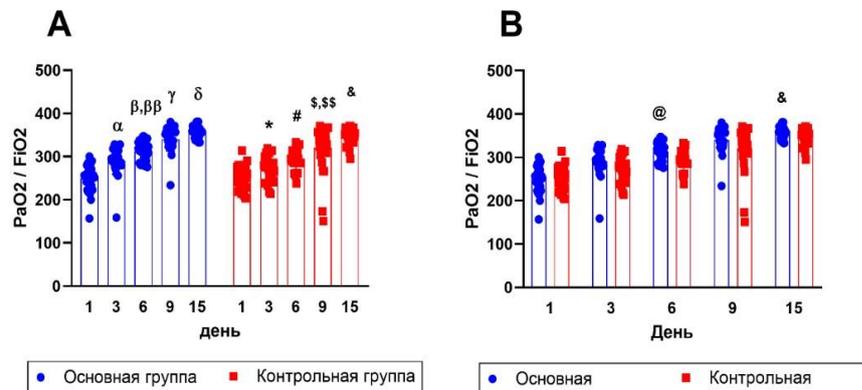


Рисунок 8 – Индекс оксигенации у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение. Основная группа:  $\alpha$  – день 3 vs день 1, 9, 15,  $p < 0,0001$ ;  $\beta$  – день 6 vs день 9,  $p < 0,0001$ ;  $\beta\beta$  – день 6 vs день 3,  $p < 0,001$ ;  $\gamma$  – день 9 vs день 15,  $p < 0,001$ ;  $\delta$  – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Контрольная группа: \* – день 3 vs день 1, 6, 9, 15,  $p < 0,0001$ ; # – день 6 vs день 15,  $p < 0,0001$ ; \$,\$\$ – день 6 vs день 9,  $p < 0,01$ ; день 9 vs день 15,  $p < 0,05$ ; & – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons test).

В – межгрупповое сравнение. @ – 6-й день,  $p < 0,05$ ; & – 15-й день,  $p < 0,01$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test)

При сравнении результатов исследования улучшение газообменной функции легких у пациентов основной группы было статистически значимо в сравнении с контрольной группой. У всех пациентов контрольной группы после начала НИВЛ и кислородотерапии наблюдалось статистически значимое увеличение  $SaO_2$  с  $85,3\% \pm 4,1\%$  до  $91,3 \pm 1,6\%$  ( $p < 0,05$ ), статистически значимый рост  $PaO_2$  – с  $52,8 \pm 6,2$  до  $72,3 \pm 3,1$  ( $p < 0,05$ ). Отмечено изменение со стороны pH.

Вероятно, статистически значимое повышение величин  $PaO_2$  и  $SaO_2$  явилось свидетельством увеличения  $FiO_2$  и изменения механики дыхания. Отмечалось снижение  $PaCO_2$  с  $58,7 \pm 8,7$  мм рт. ст. до  $47,5 \pm 6,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

По оценке самих пациентов, у 57 пациентов субъективное самочувствие по шкале Borg при проведении НИВЛ и кислородотерапии изменилось не значительно. У трех пациентов контрольной группы были отмечены явления десатурации крови, гиперкапнии и энцефалопатии. Учитывая данную клиническую ситуацию, эти пациенты были переведены в основную группу, всем им удалось нормализовать газообмен, гемодинамику и вентиляцию легких комбинированной терапией (НИВЛ + t-He/O<sub>2</sub> + iNO). В дальнейшем, все 60 пациентов основной и контрольной группы были выписаны из стационара.

У пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое увеличение содержание  $PaO_2$  с  $53,4 \pm 5,4$  до  $76,6 \pm 4,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ), нормализовалась  $SaO_2$  с  $86,9 \pm 2,5$  до  $93,1 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,01$ ), статистически значимое снижение гиперкапнии  $PaCO_2$  с  $57,9 \pm 6,5$  до  $46,2 \pm 3,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). В основной группе  $PaCO_2$  снижалось быстрее на 3-й и 6-й дни, чем в контрольной группе.

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом улучшении газообменной функции легких у больных основной группы, что статистически значимо отличается от результатов, полученных в контрольной группе. Таким образом, гипоксемия и гиперкапния – облигатные признаки пациентов ХОБЛ в период обострения. Сочетанная терапия НИВЛ + O<sub>2</sub> + t-He/O<sub>2</sub> + iNO приводят к улучшению транспорта кислорода: повышению  $PaO_2$  с  $53,4 \pm 5,4$  до  $76,6 \pm 4,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) и элиминации  $PaCO_2$  с  $57,9 \pm 6,5$  до  $46,2 \pm 3,5$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), повышению индекса оксигенации ( $PaO_2/FiO_2$ ) с  $250,7 \pm 31,2$  до  $359,5 \pm 14,9$  и снижению содержание лактата в артериальной крови с  $2,8 \pm 0,8$  до  $1,1 \pm 0,4$ , что статистически значимо при сравнении с контрольной группой больных, которые получали только НИВЛ и O<sub>2</sub>.

### **Влияние комбинированной терапии (НИВЛ + t-He/O<sub>2</sub> + iNO) на гемодинамику малого круга кровообращения и эластичность сосудов**

Для оценки гемодинамики малого круга кровообращения рассчитывался показатель фракции шунта (Рисунок 9) и среднее давление в легочной артерии (Рисунок 10).

В основной группе СДЛА статистически значимо снизилось на 15-й день терапии с  $49,5 \pm 12,7$  до  $38,6 \pm 9,3$  мм рт.ст.

Также при межгрупповом сравнении выявлялось статистически значимое снижение СДЛА в основной группе на 15-й день.

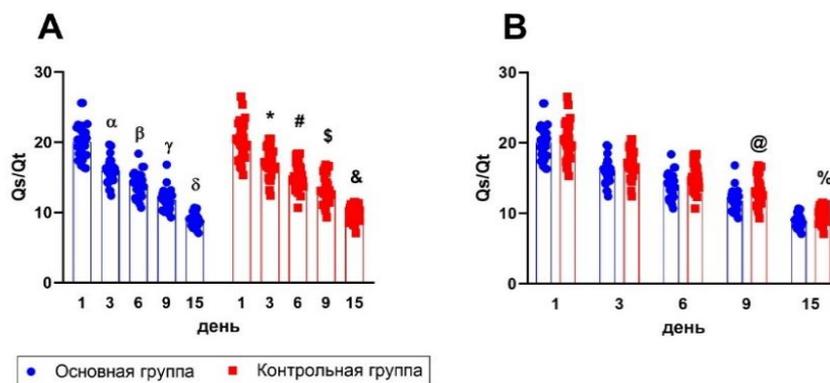


Рисунок 9 – Расчетный показатель фракции шунта ( $Q_s/Q_t$ , %) у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение. Основная группа:  $\alpha$  – день 3 vs день 1, 6, 9, 15,  $p < 0,0001$ ;  $\beta$  – день 6 vs день 9, 15,  $p < 0,0001$ ;  $\gamma$  – день 9 vs день 15,  $p < 0,0001$ ;  $\delta$  – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Контрольная группа: \* – день 3 vs день 1, 6, 9, 15,  $p < 0,0001$ ; # – день 6 vs день 9, 15,  $p < 0,0001$ ; \$ – день 9 vs день 15,  $p < 0,0001$ ; & – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA. В – межгрупповое сравнение. @ – 9-й день,  $p < 0,05$ ; % – 15-й день,  $p < 0,05$ . Two-way ANOVA

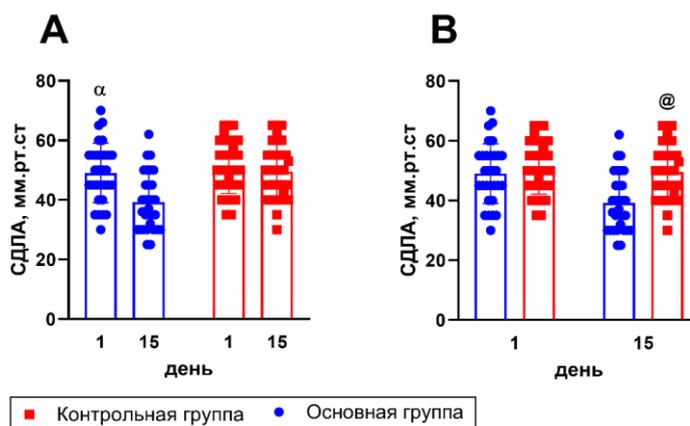


Рисунок 10 – Систолическое давление в легочной артерии у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение: Основная группа:  $\alpha$  – день 1 vs день 15,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test).

В – межгрупповое сравнение @ – 15-й день,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test)

В контрольной группе, на фоне НИВЛ и терапии кислородом произошли изменения гемодинамики. Наряду с статистически значимым повышением величин  $PaO_2$  до  $72,3 \pm 3,1$  мм рт.ст.,  $SaO_2$  до  $91,3 \pm 1,6\%$ , которое, вероятнее всего, явилось следствием увеличения  $FiO_2$ , отмечалось статистически значимое снижение  $Q_s/Q_t$  с  $20,2 \pm 2,7$  до  $11,5 \pm 2,9$  ( $p < 0,05$ ). Однако, величина  $Q_s/Q_t$  все равно оставалась выше физиологической нормы. Несмотря на положительную динамику газового состава артериальной, венозной и капиллярной крови, клиническое состояние пациентов в контрольной группе не изменялось. Сохранились тахикардия и тахипноэ.

Для оценки эластичности сосудов мы оценивали величину индекса ригидности сосудов (SI) (Рисунок 11) и индекс отражения сосудистой стенки (RI) (Рисунок 12).

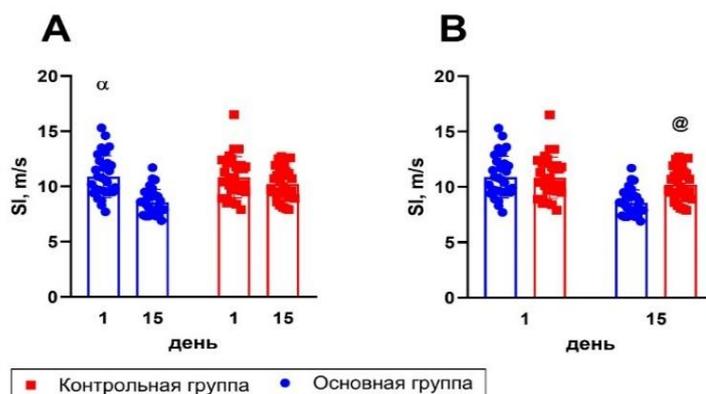


Рисунок 11 – Индекс сосудистой ригидности у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение. Основная группа: α – день 1 vs день 15,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test).

В – межгрупповое сравнение @ – 15-й день,  $p < 0,01$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test)

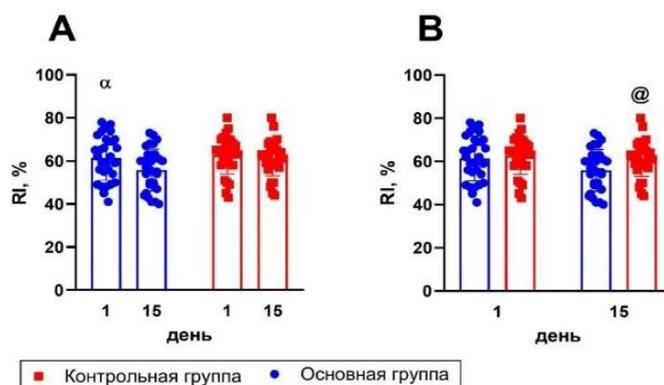


Рисунок 12 – Индекс отражения сосудистой стенки у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение. Основная группа: α – день 1 vs день 15,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Sidak's multiple comparisons test). @

В – межгрупповое сравнение. @ – контрольная группа vs основная группа,  $p < 0,05$

Исходно в исследованной выборке SI в основной группе, в среднем, составил  $10,77 \pm 1,95$  м/с, в контрольной группе –  $10,85 \pm 1,87$  м/с ( $p < 0,01$ ). В группе воздействия комбинированной терапии на 15-й день, в сравнении с исходными данными, изменения SI были статистически значимыми с  $10,77 \pm 1,95$  м/с до  $8,63 \pm 1,26$  м/с ( $p < 0,01$ ), что свидетельствуют об улучшении эндотелиальной функции сосудов на фоне комбинированной терапии. В контрольной группе изменения SI на 15-й день не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).

Индекс RI в контрольной и основной группах исходно различались ( $60,5 \pm 11,3\%$  и  $63,1 \pm 9,8\%$  соответственно ( $p > 0,05$ )). На 15-й день в основной группе достигнуто статистически значимое повышение значения RI ( $60,5 \pm 11,3\%$  против  $56,4 \pm 10,2\%$ ,  $p \leq 0,05$ ). В контрольной группе достигнутые значения не были статистически значимы ( $63,1 \pm 9,8\%$  против  $61,8 \pm 8,7\%$ ).

Таким образом, комбинированная терапия НИВЛ +  $O_2$  + t-He/ $O_2$ , iNO оказывает влияние

на гемодинамику малого круга кровообращения, о чем свидетельствует снижение показателя шунтирования крови с  $20,1 \pm 2,4$  до  $9,0 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ) давления в легочной артерии с  $49,5 \pm 12,7$  до  $38,6 \pm 9,3$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Комбинированная терапия статистически значимо снижает признаки эндотелиальной дисфункции сосудов, что проявляется в увеличении индекса ригидности сосудов с  $10,77 \pm 1,95$  до  $8,63 \pm 1,26$  ( $p < 0,05$ ) и снижении тонуса мелких артерий с  $60,5 \pm 11,3\%$  до  $56,4 \pm 10,2$  ( $p < 0,05$ ).

### Влияние комбинированной терапии (НИВЛ + t-He/O<sub>2</sub> + iNO) на толерантность к нагрузке

Исходно у всех пациентов наблюдалось выраженное снижение толерантности к нагрузке (Таблица 7).

Таблица 7 – Исходные показатели теста 6-минутной ходьбы данные (M ± SD)

Показатели	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	Значение p
Пройденное расстояние (м)	$224,5 \pm 46,6$	$223,2 \pm 45,3$	$p > 0,05$
ФК	$3,03 \pm 0,5$	$2,93 \pm 0,6$	$p > 0,05$
Max SpO <sub>2</sub> (%)	$88,4 \pm 1,5$	$87,7 \pm 1,4$	$p > 0,05$
Мин SpO <sub>2</sub> (%)	$83,9 \pm 2,1$	$83,6 \pm 1,9$	$p > 0,05$
Средний SpO <sub>2</sub> (%)	$85,7 \pm 1,8$	$85,1 \pm 1,5$	$p > 0,05$

Снижение min SpO<sub>2</sub> при нагрузке в основной группе  $83,9 \pm 2,1\%$ , в контрольной группе  $83,6 \pm 1,9\%$  ( $p > 0,05$ ) Средняя величина пройденного расстояния во время 6-минутной ходьбы исходно в основной группе ниже, чем в контрольной группе. Данные о расстоянии пройденном пациентами во время теста 6-МТХ исходно и на 15-й день терапии в обеих группах, представлены на Рисунке 13. Динамика, max SpO<sub>2</sub> на Рисунке 14.

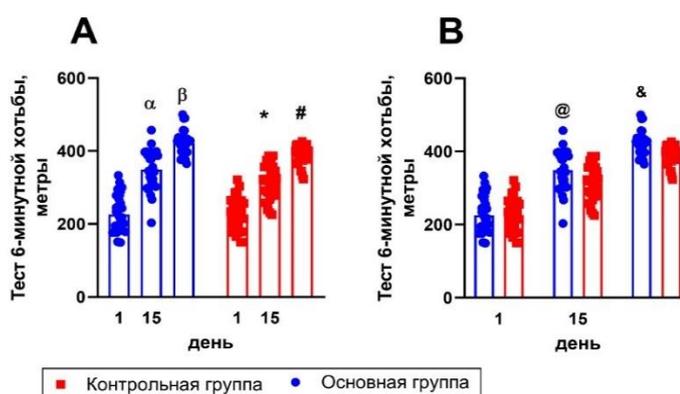


Рисунок 13 – Пройденное расстояние Тест 6-минутной ходьбы у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение. Основная группа: α – день 6 vs день 1, 15,  $p < 0,0001$ ; β – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Контрольная группа: \* – день 6 vs день 1, 15,  $p < 0,001$ ; # – день 15 vs день 1,  $p < 0,001$ . Two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons test). В – межгрупповое сравнение. @ – 6-й день: Основная группа vs Контрольная группа,  $p < 0,0001$ ; & – 15-й день: Основная группа vs Контрольная группа,  $p < 0,001$ . Sidak's multiple comparisons test

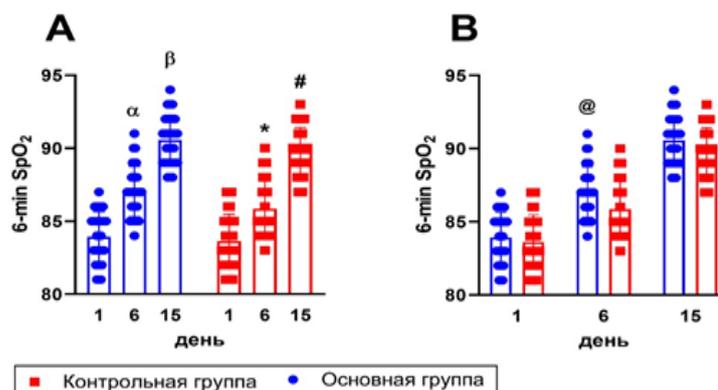


Рисунок 14 – Динамика минимального значения SpO<sub>2</sub> у пациентов обеих групп

Примечание – А – внутригрупповое сравнение: Основная группа:  $\alpha$  – день 6 vs день 1, 15,  $p < 0,0001$ ;  $\beta$  – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Контрольная группа: \* – день 6 vs день 1, 15,  $p < 0,0001$ , # – день 15 vs день 1,  $p < 0,0001$ . Two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons test). В – межгрупповое сравнение. @ – 6-й день: Основная группа vs Контрольная группа,  $p < 0,05$ . Sidak's multiple comparisons test

К концу наблюдения, на 15-й день, расстояние, пройденное в течение 6 мин., статистически значимо увеличилось в обеих группах. При межгрупповом сравнении достигнутого результата на 15-й день расстояние, пройденное в течение 6 мин., в основной группе выше ( $421,3 \pm 35,7$  м против  $224,5 \pm 46,6$  м,  $p < 0,05$ ).

У всех пациентов на фоне нагрузки фиксировалась десатурация. При сравнении минимальной SpO<sub>2</sub> во время нагрузки в 1-й и на 15-й день отмечается рост показателя пульсоксиметрии в основной группе  $92,1 \pm 2,4$  против  $88,4 \pm 1,5$ ,  $p < 0,05$ ) и в контрольной группе ( $90,1 \pm 2,9\%$  против  $87,7 \pm 1,4\%$ , ( $p < 0,05$ ). Однако при сравнении достигнутого результата SpO<sub>2</sub> после 6-МТХ в основной группе выше ( $p = 0,01$ ) (Рисунок 14).

Таким образом, комбинированная терапия НИВЛ, O<sub>2</sub>, t-He/O<sub>2</sub>, iNO является более эффективным методом, что отражается в увеличении толерантности к нагрузке и пройденного расстояния во время проведения 6-МТХ с  $215,5 \pm 51,6$  до  $421 \pm 35$  (м) ( $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Сочетанная терапия НИВЛ+ t-He/O<sub>2</sub>+iNO у больных, страдающих ХОБЛ, осложненной гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертезией является безопасным и эффективным методом.

2. Использование комбинированной терапии, по сравнению с НИВЛ и кислородотерапией, у больных с гиперкапнической ДН в период обострения ХОБЛ, более эффективно в сравнении с НИВЛ и кислородом позволяет: улучшить клиническое состояние больных, уменьшить диспноэ ЧДД от  $27,4 \pm 2,3$  до  $17,8 \pm 3,2$  мин<sup>-1</sup> в сравнении с контрольной группой ЧДД от  $26,3 \pm 2,2$  до  $22,4 \pm 3,1$  мин<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ), увеличить SpO<sub>2</sub> от  $85,7 \pm 3,4$  до  $95,4 \pm 3,1\%$  в сравнении с контрольной группой, SpO<sub>2</sub> от  $85,2 \pm 3,5$  до  $91,3 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,05$ ) и субъективное состояние, которое оценивалось по шкале Borg с  $5,4 \pm 1,4$  до  $2,1 \pm 1,8$  в сравнении с контрольной

группой Borg с  $5,2 \pm 1,2$  до  $3,1 \pm 1,5$  ( $p < 0,05$ ).

3. Сочетанная терапия НИВЛ+ t-He/O<sub>2</sub>+iNO приводит к улучшению транспорта кислорода: повышению PaO<sub>2</sub> с  $53,3 \pm 5,4$  до  $76,6 \pm 4,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) и элиминации PaCO<sub>2</sub> с  $57,9 \pm 6,5$  до  $46,2 \pm 3,5$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), что существенно лучше при сравнении с контрольной группой больных, которые получали только НИВЛ и O<sub>2</sub>.

4. Комбинированная терапия НИВЛ+ t-He/O<sub>2</sub>+iNO оказывает влияние на гемодинамику малого круга кровообращения, о чем свидетельствует снижение показателя шунтирования крови с  $20,1 \pm 2,4$  до  $9,0 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ), давления в легочной артерии – с  $49,5 \pm 12,7$  до  $38,6 \pm 9,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), индекса ригидности сосудов – с  $10,77 \pm 1,95$  до  $8,63 \pm 1,26$  ( $p < 0,05$ ) и тонуса мелких артерий – с  $60,5 \pm 11,3\%$  до  $56,4 \pm 10,2$  ( $p < 0,05$ ).

5. Комбинированная терапия НИВЛ, O<sub>2</sub>, t-He/O<sub>2</sub>, NO является более эффективным методом, чем НИВЛ с кислородом, что отражается в увеличении толерантности к нагрузке и пройденного расстояния во время проведения 6-МТХ (с  $224,5 \pm 46,6$  м до  $421,3 \pm 35,7$  м,  $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой (с  $223,2 \pm 45,3$  до  $397,6 \pm 38,7$  м).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется в диагностический алгоритм гиперкапнической ДН у больных в период обострения ХОБЛ наряду с исследованием газового состава и кислотно-щелочного равновесия артериальной, венозной, капиллярной крови, ЭхоКГ для оценки гемодинамики малого круга кровообращения включить оценку индекса сосудистой ригидности (SI) и тонуса мелких сосудов (RI) методом плетизмографии.

2. Всем пациентам в период обострения ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ДН и легочной гипертензией, при резистентности к НИВЛ рекомендуется проводить комбинированную терапию НИВЛ+ t-He/O<sub>2</sub> и iNO.

3. Рекомендуется аэрозольную терапию медицинскими газами t-He/O<sub>2</sub> и NO титровать индивидуально с учетом:

1) Клинических проявлений симптомов ДН, значений рН, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>;

2) Индивидуальной считается концентрация t-He/O<sub>2</sub>, при которой SaO<sub>2</sub> поддерживается в пределах не менее 92–95%;

3) Индивидуальной считается концентрация ингаляционного NO, при которой происходит снижение СДЛА более чем на 20%, определяемое методом доплер-ЭхоКГ.

4. Ингаляцию t-He/O<sub>2</sub> необходимо проводить при температурном режиме, не превышающем 60 °С. t-He/O<sub>2</sub> применяют импульсно 3-4 раза в сутки в течение 10–15 дней.

5. Аэрозольную терапию iNO необходимо проводить продолжительностью до 90 минут в течение 10–15 дней.

### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. **Чыонг Тхи Туэт.** Использование гелий-кислородной смеси при респираторных заболеваниях / Т.Т. Чыонг, Л.В. Шогенова // **Практическая пульмонология.** – 2021. – № 1. – С. 74–79.

2. **Чьонг Тхи Туэт.** Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией / Т.Т. Чьонг, Л.В. Шогенова, С.Д. Селемир, А.Г. Чучалин. – DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-225 // **Пульмонология.** – 2022. – № 32 (2). – С. 216–225.

3. **Чьонг Тхи Туэт.** Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19 / Л.В. Шогенова, Т.Т. Чьонг, Н.О. Крюкова, К.А. Юсупходжаева, Д.Д. Позднякова, Т.Г. Ким, А.В. Черняк, Е.Н. Калманова, О.С. Медведев, Т.А. Куропаткина, С.Д. Варфоломеев, А.М. Рябокоть, О.А. Свитич, М.П. Костинов, Kunio Ibaraki, Hiroki Maehara, А.Г. Чучалин. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2986 // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2021. – № 20 (6). – С. 2986.

4. Truong Thi Tuyet. Exacerbation of COPD Treatment Combination Therapy NIV with Thermal Helium-Oxygen Plus Nitric Oxide: A Case Report / Т.Т. Truong, L.V. Shogenova, A.G. Chuchalin. – DOI: 10.47363/JPRR/2021(3)119 // *Journal of Pulmonology Research & Reports.* – 2021. – № 3 (4). – P. 1–3.

5. Truong Thi Tuyet. Combined therapy with medical gases and respiratory support in patients with hypercapnic respiratory failure with exacerbation of COPD / Т.Т. Truong, L.V. Shogenova, D.S. Selimir, A.A. Panin, A.G. Chuchalin. – DOI: 10.37747/2312-640X-2021-19-123-124 // *The proceedings of International congress “Biotechnology: state of the art and perspectives”.* – Moscow, Russia, 26–29 October 2021. – Iss. 19. – P. 123–124.

6. Чьонг Тхи Туэт. Комбинированная терапия медицинскими газами (оксид азота и термический гелиокс) и респираторной поддержки у пациентов с гиперкапнической дыхательной недостаточностью в период обострения ХОБЛ / Т.Т. Чьонг, Л.В. Шогенова, Д.С. Селимир, А.А. Панин, А.Г. Чучалин // *Материалы XXXI Национального конгресса по болезням органов дыхания с международным участием.* – Москва, Россия, 2021. – С. 100.

7. Truong Thi Tuyet. Treatment Combination Therapy NIV with Thermal Helium-Oxygen and Nitric Oxide in patients with respiratory failure d hypercapnia during a COPD exacerbation / Т.Т. Truong, L.V. Shogenova, D.S. Selimir, A.A. Panin, A.G. Chuchalin // *Annual Congress of Vietnam Respiratory Society.* – Hanoi, Vietnam, 13–14 November 2021 (Online).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД сис. – систолическое артериальное давление

БА – бронхиальная астма

БЭ – бронхоэктазы

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВПО – высокопоточная оксигенация

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИТ – интубация трахеи

КТ – компьютерная томография

ЛА – легочная артерия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за

одну секунду  
СВ – сердечный выброс  
СИ – сердечный индекс  
СРБ – С-реактивный белок  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
САТ – оценочный тест ХОБЛ  
СО<sub>2</sub> – углекислый газ  
ЕРАР – положительное давление на выдохе  
FEV<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за одну секунду  
FiO<sub>2</sub> – фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе  
FVC – форсированная жизненная емкость легких  
GOLD – глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких  
НСО<sub>3</sub> – бикарбонат в сыворотке крови  
ИРАР – положительное давление на вдохе  
РаСО<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа артериальной крови  
РаО<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа капиллярной крови  
РаО<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – индекс оксигенации  
РСО<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа капиллярной крови  
рН – кислотно щелочное равновесие крови  
PSV – режим поддержки давлением  
РvСО<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа венозной крови  
РvО<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода венозной крови

Qs/Qt – показатель фракции шунта  
SaO<sub>2</sub> – насыщение кислорода в крови  
ScO<sub>2</sub> – сатурация гемоглобина кислородом крови легочных капилляров  
SpO<sub>2</sub> – показатель неинвазивного измерения процента насыщенного гемоглобина в капиллярном слое  
t-He/O<sub>2</sub> – термический гелиокс  
TLC – общая емкость легких  
V/Q – вентиляционно-перфузионный баланс  
VC – жизненная емкость легких  
VE – легочная вентиляция