

Эффективность и безопасность комбинированной терапии термическим гелиоксом и оксидом азота при неинвазивной вентиляции у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией

Л.В. Шогенова✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность комбинированной терапии термическим гелиоксом (t-He/O₂) и оксидом азота (NO) на фоне неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [3-я группа по классификации Всемирной организации здравоохранения].

Материалы и методы. В исследование включены 180 пациентов (GOLD C/D), разделенных на 4 группы: 1-ю (t-He/O₂+НИВЛ), 2-ю (NO+НИВЛ), 3-ю (t-He/O₂+NO+НИВЛ), 4-ю (контрольную, в которой применяли только НИВЛ). Оценивали клинические, газообменные и гемодинамические показатели.

Результаты. Комбинированная терапия (группа 3) показала наибольшую эффективность: снижение частоты дыхательных движений до 16,2±0,9 вдоха в 1 мин, парциального напряжения углекислого газа артериальной крови (PaCO₂) – до 41,7±2,9 мм рт. ст., увеличение парциального напряжения кислорода артериальной крови (PaO₂) до 80,8±8,9 мм рт. ст., повышение толерантности к нагрузке (тест с шестиминутной ходьбой: +805±156%). В контрольной группе улучшения были минимальны.

Заключение. Сочетание t-He/O₂ и NO с НИВЛ безопасно и эффективнее монотерапии или только НИВЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, термический гелиокс, оксид азота, неинвазивная вентиляция легких

Для цитирования: Шогенова Л.В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии термическим гелиоксом и оксидом азота при неинвазивной вентиляции у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. Consilium Medicum. 2025;27(3):159–164. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203177

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and safety of combined therapy with thermal heliox and nitric oxide during noninvasive ventilation in patients with acute chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary hypertension

Ludmila V. Shogenova✉

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of combination therapy of thermal heliox (t-He/O₂) and nitric oxide (NO) in patients with acute chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension (PAH) [group III PAH according to the classification of the World Health Organization].

Materials and methods. The study included 180 patients (GOLD C/D) divided into four groups: Group 1 (t-He/O₂ + non-invasive ventilation – NIV), Group 2 (NO + NIV), Group 3 (t-He/O₂ + NO + NIV), and Group 4 (control, receiving NIV alone). Clinical, gas exchange, and hemodynamic parameters were evaluated.

Results. Combined therapy (Group 3) demonstrated the highest efficacy: respiratory rate decreased to 16.2±0.9 breaths/min, partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO₂) reduced to 41.7±2.9 mm Hg, partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) increased to 80.8±8.9 mm Hg, and exercise tolerance improved (six-minute walk test [6MWT]: +805±156%). Minimal improvements were observed in the control group.

Conclusion. The combination of t-He/O₂ and NO with NIV is safe and more effective than monotherapy or NIV alone.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, thermal heliox, nitric oxide, noninvasive ventilation

For citation: Shogenova LV. Efficacy and safety of combined therapy with thermal heliox and nitric oxide during noninvasive ventilation in patients with acute chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary hypertension. Consilium Medicum. 2025;27(3):159–164. DOI: 10.26442/20751753.2025.3.203177

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) вне зависимости от степени тяжести представляет собой хро-

ническое воспалительное заболевание преимущественно дистального отдела дыхательных путей (ДП) – бронхит, дегенерацию эластических волокон альвеол – эмфизему.

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Шогенова Людмила Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: Luda_Shog@list.ru

✉ **Ludmila V. Shogenova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). E-mail: Luda_Shog@list.ru; ORCID: 0000-0001-9285-9303

Клиническими проявлениями ХОБЛ являются малопродуктивный кашель, одышка и снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) [1].

Основной причиной обращения больных в стационар за неотложной медицинской помощью является обострение ХОБЛ [2]. Частые обострения приводят к ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний, значимому снижению качества жизни [3].

Основной причиной смерти больных ХОБЛ является тяжелое обострение с развитием гиперкапнической дыхательной недостаточности (ДН) и респираторного ацидоза, вторичной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [4].

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) – единственный доказанный метод лечения данной группы пациентов с ХОБЛ, который позволяет снизить летальность [1]. НИВЛ снижает число больных, которым требуется проведение искусственной ВЛ, однако не позволяет избежать эндотрахеальной интубации примерно у 25% пациентов [5, 6]. В связи с этим любая вспомогательная терапия, способная повысить эффективность НИВЛ, будет неоспоримой и полезной. Одним из таких подходов может быть ингаляция термическим гелиоксом (t-He/O₂) и оксидом азота (NO).

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность комбинированной терапии t-He/O₂ и NO на фоне НИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ (3-я группа ЛАГ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения).

Материалы и методы

Проведено рандомизированное сравнительное контролируемое параллельное проспективное исследование. Обследованы 238 пациентов с обострением ХОБЛ категорий С и D по критериям GOLD (2021–2023 гг.), поступивших в отделение анестезиологии и реанимации и 1, 2-е пульмонологические отделения ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». В ходе скринингового обследования, включающего определение частоты дыхательных движений (ЧДД), уровня насыщения крови кислородом (SpO₂), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), систолического давления в легочной артерии (СДЛА), водородного показателя (pH) артериальной крови, парциального напряжения кислорода артериальной крови (PaO₂), парциального напряжения углекислого газа артериальной крови (PaCO₂), а также компьютерную томографию (КТ) легких, отобраны 180 пациентов (123 мужчины, средний возраст – 71,8±5,6 года; 57 женщин, средний возраст – 74,2±4,3 года), соответствующих критериям включения в исследование.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз ХОБЛ категорий С и D по критериям GOLD (2021–2023 гг.);
- pH 7,25–7,35;
- гипоксемическая (PaO₂<60 мм рт. ст.)/гиперкапническая (PaCO₂>45 мм рт. ст.) ДН при FiO₂ 21%;
- признаки дисфункции дыхательных мышц (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс);
- СДЛА>25 мм рт. ст.

Критерии исключения из исследования:

- выраженные нарушения сознания (оценка по шкале Глазго <10 баллов);
- СДЛА≤25 мм рт. ст.;
- признаки нестабильной гемодинамики (систолическое АД<90 мм рт. ст., ЧСС<50 или >160 уд/мин);
- положительные результаты теста на РНК коронавируса SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции, на момент включения в исследование.

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию основного заболевания (согласно рекомендациям GOLD [2021–2023 гг.]), респираторную поддержку (НИВЛ в

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемых групп: исходные значения антропометрических показателей и индекса курения (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель	Группы				P
	1-я (n=45)	2-я (n=45)	3-я (n=45)	4-я (n=45)	
Проводимая терапия	t-He/O ₂ +НИВЛ	NO+НИВЛ	t-He/O ₂ +NO+НИВЛ	НИВЛ	
	Стандартная медикаментозная терапия GOLD (2021–2023 гг.) + НИВЛ в режиме BiPAP ST>15 ч в сутки + ДКТ>15 ч в сутки				
Возраст, лет	70 [67; 75]	73 [68; 75]	72 [68; 77]	69 [64; 75]	>0,05
Пол, м./ж.	28/17	30/15	27/18	32/13	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [25; 33]	30 [26; 33]	29 [25; 33]	27 [23; 31]	>0,05
Индекс курения, пачек-лет	36 [31; 38]	40 [36; 48]	37 [35; 43]	40 [37; 44]	<0,05

режиме BiPAP ST 22–24/6–8 см H₂O), кислородотерапию через носовую канюлю. Пациентов, включенных в исследование, рандомизировали на 4 группы. В 1-й группе (n=45: 21 мужчина, средний возраст – 71,4±5,2 года; 24 женщины, средний возраст – 73,1±4,1 год) они получали ингаляции t-He/O₂ в течение 60 мин в день (3 раза в день по 20 мин), температура смеси составляла 60–65°C, значение FiO₂ подбирали для поддержания SpO₂ в диапазоне 95–97% на фоне стандартной медикаментозной терапии и НИВЛ в течение более 15 ч в день. Во 2-й группе (n=45: 20 мужчин, средний возраст – 69,8±1,7 года; 25 женщин, средний возраст – 72,5±2,1 года) получали ингаляции NO в дозе 75–80 ppm в течение 90 мин в день на фоне стандартной медикаментозной терапии и НИВЛ в течение более 15 ч в день. В 3-й группе (n=45: 27 мужчин, средний возраст – 71,2±4,8 года; 18 женщин, средний возраст – 69,3±2,1 года) на фоне стандартной медикаментозной терапии и НИВЛ в течение более 15 ч в день пациенты получали сначала ингаляции t-He/O₂ в течение 60 мин в день (3 раза в день по 20 мин) [температура смеси составляла 55–65°C, значение FiO₂ подбирали для поддержания SpO₂ в диапазоне 95–97%], а затем ингаляции NO в дозе 75–80 ppm в течение 9 мин в день. В 4-й (контрольной) группе (n=45: 29 мужчин, средний возраст – 68,1±2,2 года; 16 женщин, средний возраст – 73,1±4,1 года) пациенты получали только НИВЛ в течение более 15 ч в день.

Пациенты имели сходные демографические (возраст, пол, массу тела, рост), клинические и функциональные показатели (табл. 1).

Исходно у всех пациентов отмечены признаки тяжелой гипоксемической и гиперкапнической ДН с резко выраженными обструктивными нарушениями и вторичной ЛАГ. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Длительную кислородотерапию (ДКТ) в домашних условиях получали 125 пациентов, из них в 1-й группе – 34 (75,6%), во 2-й – 30 (66,67%), в 3-й – 32 (71,11%), в 4-й (контрольной) – 29 (64,45%). У части пациентов вследствие неконтролируемой кислородотерапии развилась гиперкапния, в частности у 38, 25, 32 и 29% пациентов в 1, 2, 3 и 4-й (контрольной) группах соответственно.

Среди 180 пациентов, включенных в исследование, у 41 (22,8%) отмечен бронхитический фенотип ХОБЛ, у 27 (15,0%) – эмфизематозный фенотип ХОБЛ, у 22 (12,2%) – ХОБЛ + бронхиальная астма, у 25 (13,9%) ХОБЛ + бронхоэктазы, у 65 (76,4%) – частые обострения ХОБЛ. У большинства больных наблюдали выраженные симптомы ХОБЛ. За предшествующий год у всех пациентов было несколько обострений. Во всех группах преобладали пациенты с ХОБЛ степени тяжести E по GOLD: 93,3, 91,5, 92,1 и 90,7% в 1, 2, 3 и 4-й группах соответственно.

Таблица 2. Клинические и лабораторные показатели пациентов на момент включения в исследование (Ме [Q25; Q75])

Показатель	Группы				p
	1-я (n=45)	2-я (n=45)	3-я (n=45)	4-я (n=45)	
Проводимая терапия	t-He/O ₂ +НИВЛ	NO+НИВЛ	t-He/O ₂ +NO+НИВЛ	НИВЛ	
	Стандартная медикаментозная терапия GOLD (2021–2023 гг.) + НИВЛ в режиме BiPAP ST>15 ч в сутки + ДКТ>15 ч в сутки				
ЧДД, вдохов в 1 мин	23 [22; 24]	23 [22; 24]	23 [21; 24]	23 [22; 23]	>0,05
ЧСС, уд/мин	92 [89; 98]	95 [90; 98]	95 [90; 98]	95 [89; 99]	>0,05
Оценка по шкале Борга, баллы	6 [3; 9]	6 [3; 9]	6 [4; 8]	6 [3; 9]	>0,05
SpO ₂ , %	69 [66; 73]	68 [59; 73]	66 [64; 70]	66 [62; 69]	< 0,05
СДЛА, мм рт. ст.	55 [45; 70]	56 [50; 62]	55 [48; 65]	55 [45; 70]	>0,05
pH	7,29 [7,28; 7,30]	7,29 [2,28; 7,31]	7,29 [7,28; 7,30]	7,28 [7,28; 7,29]	>0,05
PaO ₂ , мм рт. ст.	51 [48; 55]	54 [50; 55]	51 [49; 52]	55 [50; 58]	<0,05
PaCO ₂ , мм рт. ст.	57 [54; 60]	60 [58; 62]	57 [54; 61]	69 [55; 63]	<0,05
HCO ₃ , ммоль/л	33 [32; 34]	31 [30; 32]	33 [32; 34]	33 [32; 34]	<0,05
SaO ₂ , %	69 [62; 78]	68 [63; 76]	64 [63; 72]	68 [63; 78]	<0,05
Лактат, ммоль/л	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	>0,05

Причины обострения ХОБЛ у пациентов исследуемых групп не различались. У всех (100%) пациентов 1, 2, 3 и 4-й (контрольной) групп имелись признаки инфекции трахеобронхиального дерева. Во всех группах медикаментозную терапию проводили согласно рекомендациям GOLD (2021–2023 гг.), а ее объем соответствовал тяжести обострения ХОБЛ.

Для оценки эффективности терапии ежедневно до ингаляции и после окончания исследуемой терапии оценивали клиническое состояние пациентов (ЧДД, ЧСС, систолическое и диастолическое АД), выраженность одышки по модифицированному опроснику Британского медицинского исследовательского совета и модифицированной шкале Борга. Ежедневно до и после ингаляционной терапии пациенты заполняли опросник для оценки симптомов, которые

могли возникнуть на фоне проводимой терапии. В 1, 2, 3, 6, 10 и 15-й дни после ингаляционной терапии осуществляли отбор проб артериальной, венозной и капиллярной крови для исследования газового состава крови, кислотно-щелочного равновесия (КЩР) и доставки кислорода к тканям. В 1, 8 и 15-й дни терапии проводили спирометрию с определением форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированной жизненной емкости легких. В 1 и 15-й дни проводили эхокардиографию для определения СДЛА и фракции выброса левого желудочка. В 1, 6 и 15-й дни исследовали функцию эндотелия (индекс жесткости [SI], индекс резистентности [RI]), выполняли тест с 6-минутной ходьбой (6-МТ), а пациенты оценивали свое состояние во время нагрузки по шкале Борга. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании [7]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Терапию термическим гелиоксом проводили 60 мин в сутки (3 раза в течение 20 мин в день) при температуре смеси 55–60°C. Концентрацию кислорода и гелия в смеси подбирали индивидуально для поддержания SpO₂ в диапазоне 97–98% на аппарате «PANIN-ГЕЛИОКС-ЭКСТРИМ» (ООО «Медтехинновации», Россия).

Терапию оксидом азота проводили 90 мин в день в дозе 80 ppm через носовую канюлю, соединенную с аппаратным комплексом «Тианокс» (АО «Обеспечение РФЯЦ-ВНИИЭФ» [Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Россия]).

Респираторную поддержку проводили в режиме BiPAP ST с параметрами в пределах 20–24/4–6 см H₂O на аппарате PRISMA 25ST (Löwenstein Medical, Германия).

ДКТ проводили через лицевую маску с гипероксической газовой смесью с FiO₂>24% со скоростью 1–6 л/мин в течение 15–24 ч в день для поддержания сатурации крови (SaO₂)≥90% (GOLD 2021–2023 гг.).

Результаты исследования

Клиническое состояние

Динамика ЧДД. Исходно исследуемые группы не различались по ЧДД, которая в среднем составляла 22,7±1,3 вдоха в 1 мин. Статистически значимое снижение данного показателя наблюдалось во всех группах до 5-го дня ($p<0,05$), а во 2-й группе (NO) – до 7-го дня ($p<0,05$) включительно. К концу наблюдения среднее значение ЧДД в 1-й группе (t-He/O₂) составляло 16,5±1,1 вдоха в 1 мин, а во 2-й группе (NO) оно было статистически значимо выше, чем в 3-й группе (t-He/O₂+NO): 17,4±0,8 и 16,2±0,9 вдоха в 1 мин ($p<0,05$).

Рис. 1. Дизайн исследования.

Динамика ЧСС. Исходно среднее значение ЧСС по всей выборке исследования составляло $94,2 \pm 6,1$ уд/мин. В течение наблюдения ЧСС снижалась, при этом до 5-го дня включительно во всех группах данное снижение было статистически значимым ($p < 0,05$), а после 5-го дня – статистически незначимым. До 11-го дня исследования статистически значимых различий между группами не наблюдали. В 11-й день среднее значение ЧСС в 1-й группе (t-He/O₂) было ниже, чем во 2-й группе (NO), составив $78,2 \pm 3,8$ и $81,2 \pm 3,5$ уд/мин ($p < 0,05$) соответственно. Наибольшее снижение ЧСС с 1-го по 11-й день (на 16 ± 6 уд/мин) наблюдалось в 3-й группе, в которой применяли t-He/O₂+NO. Достигнутый результат в 3-й группе сохранялся до конца наблюдения ($p < 0,05$).

Динамика показателей газового состава крови и КЩР и фракции внутрилегочного сброса крови

Динамика кислотности артериальной крови. В 1-й день наблюдения все группы были сопоставимы по данному показателю, а среднее значение pH составило $7,292 \pm 0,019$. Наименее выраженное увеличение pH наблюдали в группе NO, где при каждом последующем измерении оно было статистически незначимым, а к концу наблюдения среднее значение составило $7,379 \pm 0,028$. В остальных группах до 15-го дня включительно отмечен статистически значимый рост pH ($p < 0,05$). На 15-й день наибольшее среднее значение pH отмечено в 3-й группе, в которой пациенты получали комбинированную терапию t-He/O₂+NO, которое составило $7,422 \pm 0,019$ ($p < 0,05$).

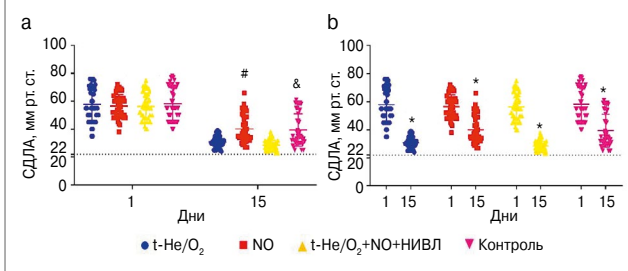
Динамика РаО₂. В 1-й день исследования в 3-й группе (t-He/O₂+NO) значение РаО₂ ($50,4 \pm 2,1$ мм рт. ст.) было статистически значимо ниже, чем во 2-й [NO] ($51,6 \pm 6,9$ мм рт. ст.) и контрольной группах ($53,6 \pm 5,1$ мм рт. ст.); $p < 0,05$. К концу наблюдения среднее значение РаО₂ в 3-й группе (t-He/O₂+NO) достигло $80,8 \pm 1,9$ мм рт. ст., что на $60 \pm 7\%$ выше исходного значения ($p < 0,05$). В группе t-He/O₂ увеличение данного показателя также было выраженным и составило $54 \pm 14\%$ ($p < 0,05$). Во всех группах при каждом последующем измерении значение РаО₂ было статистически значимо выше предыдущего. В группе NO и контрольной группе увеличение РаО₂ было минимальным, но все равно статистически значимым, составив до $74,8 \pm 3,4$ и $75,3 \pm 2,9$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$).

Динамика РаСО₂. Анализ на исходном уровне показал, что в 1-й (t-He/O₂) и 3-й (t-He/O₂+NO) группах средние значения РаСО₂ статистически значимо ниже, чем в остальных, составили $55,5 \pm 4,8$ и $56,2 \pm 4,9$ мм рт. ст., тогда как во 2-й (NO) и контрольной группах – $59,6 \pm 4,0$ и $59,2 \pm 3,9$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). Данное различие сохранялось до 9-го дня включительно ($p < 0,05$). В ходе наблюдения во всех группах наблюдали снижение данного показателя ($p < 0,05$), однако во 2-й (NO) и 4-й (контрольной) группах оно было менее выраженным. К концу наблюдения наибольшее снижение РаСО₂ наблюдали в 3-й группе (t-He/O₂+NO), которое составило в среднем $32 \pm 6\%$ ($p < 0,05$) относительно исходного значения. Наименьшее снижение данного показателя отмечено в контрольной группе и в среднем составило $25 \pm 7\%$ ($p < 0,05$).

Динамика SaO₂. Исходно среднее значение данного показателя во 2 и 3-й группах (по двум группам вместе), где применяли NO, составило $65,2 \pm 9,0\%$, что было ниже, чем в 1 и 3-й группах ($p < 0,05$). В ходе наблюдения среднее значение показателя SaO₂ последовательно и статистически значимо возрастало во всех группах ($p < 0,05$). Наиболее выраженное повышение SaO₂ наблюдали в 3-й группе, оно составило $39 \pm 8\%$ ($p < 0,05$). К концу наблюдения значения данного показателя в 1, 2, 3-й и контрольной группах составляли $93,2 \pm 2,2$, $89,5 \pm 3,5$, $93,1 \pm 1,3$ и $92,4 \pm 2,1\%$ соответственно.

Динамика фракции внутрилегочного сброса крови (Qs/Qt). Исходно среднее значение Qs/Qt сопоставимо во всех группах, однако уже на 7-й день отмечено различие

Рис. 2. Динамика СДЛА в 1 и 15-й дни: а – межгрупповое сравнение в 15-й день, где # – NO в сравнении с t-He/O₂, t-He/O₂+NO, & – контроль в сравнении с t-He/O₂, t-He/O₂+NO ($p < 0,05$); б – внутригрупповое сравнение, где * – каждый последующий день в сравнении с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$).



между группами ($p < 0,05$): в 1-й группе (t-He/O₂) значение данного показателя было самым низким, составив $18,4 \pm 4,1\%$, тогда как во 2-й (NO), 3-й (t-He/O₂+NO) и контрольной группах – $24,4 \pm 4,0$, $23,4 \pm 5,0$ и $24,2 \pm 2,0\%$ соответственно. С 1-го по 15-й дни наблюдали снижение уровня Qs/Qt во всех группах, при этом в 1-й группе (t-He/O₂) оно было более выраженным, чем в остальных, хотя референсные значения не достигнуты ни в одной из групп. В конце наблюдения во 2-й группе (NO) значение Qs/Qt оставалось более высоким, чем в других группах, составив $13,9 \pm 5,3$, тогда как в 1-й (t-He/O₂), 3-й (t-He/O₂+NO) и 4-й (контрольной) группах – $7,3 \pm 1,2$, $8,1 \pm 1,2$, $10,0 \pm 1,2\%$ соответственно ($p < 0,05$), а самое низкое значение зарегистрировано в 1-й группе (t-He/O₂); $p < 0,05$.

Динамика СДЛА. Исходно средние значения СДЛА во всех группах были выше нормы, при этом наибольшее среднее значение зарегистрировано в 4-й (контрольной) группе – $58,2 \pm 11,8$ мм рт. ст. К концу наблюдения отмечено статистически значимое снижение данного показателя во всех группах ($p < 0,05$). При этом наибольшее снижение зарегистрировано в группах, где применяли NO: СДЛА снизилось в среднем на $44 \pm 10\%$ в группе NO и на $48 \pm 9\%$ в группе t-He/O₂+NO (рис. 2).

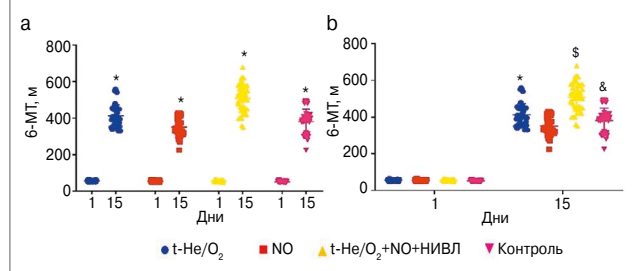
Функция эндотелия сосудов

Динамика RI пульсовой волны. Исходно значения RI пульсовой волны были сопоставимы во всех группах, а при каждом следующем измерении отмечалось их статистически значимое увеличение. Самые низкие значения RI зарегистрированы в 4-й (контрольной) группе ($46,4 \pm 3,0$ и $50,7 \pm 5,0\%$ в 6 и 15-й дни соответственно), при этом их отличие от значений в 1-й (t-He/O₂), 2-й (NO) и 3-й (t-He/O₂+NO) группах в те же дни было статистически значимым ($p < 0,05$). Наиболее выраженное увеличение данного показателя отмечено в 3-й группе (t-He/O₂+NO): к концу исследования RI составил $65,8 \pm 4,1\%$, что было выше, чем во 2-й (NO) и 1-й (t-He/O₂) группах ($p < 0,05$).

Динамика SI сосудов. В 6 и 15-й дни в группах отмечено статистически значимое снижение ($p < 0,05$) SI: в 1-й (t-He/O₂) – на 20 ± 8 и $26 \pm 9\%$, во 2-й (NO) – на 20 ± 11 и $18 \pm 11\%$, в 3-й (t-He/O₂+NO) – на 21 ± 9 и $21 \pm 15\%$, в 4-й (контрольной) – на 14 ± 6 и $12 \pm 7\%$ соответственно. В конце наблюдения в 1-й группе (t-He/O₂) отмечено самое низкое среднее значение SI ($7,5 \pm 0,8$ м/с), а его отличие от значения в контрольной группе было статистически значимым ($p < 0,05$). В 4-й (контрольной) группе среднее значение SI в 15-й день составляло $8,9 \pm 1,2$ м/с, при этом снижение находилось на уровне $3,0 \pm 1,3$ м/с относительно исходного значения ($p < 0,05$).

Дистанция, пройденная во время 6-МТ, исходно была сопоставима во всех группах и в среднем составляла 53 ± 3 м. За время наблюдения данный показатель статистически значимо увеличился во всех группах. В конце наблюдения наименьшие средние значения данного показателя зарегистрированы во 2-й (NO) и контрольной

Рис. 3. Динамика дистанции, пройденной за время 6-МТ, в 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 15-й дни: а – внутригрупповое сравнение, где * – каждый последующий день в сравнении с днем предыдущего измерения ($p < 0,05$); б – межгрупповое сравнение, где * – t-He/O₂ в сравнении с NO, t-He/O₂+NO, контроль, \$ – t-He/O₂+NO в сравнении с NO, контроль, & – контроль в сравнении с NO ($p < 0,05$).



группах: 351 ± 50 и 381 ± 67 м соответственно. В 3-й группе (t-He/O₂+NO), пациенты которой получали комплексную терапию, дистанция, пройденная в 6-МТ, на 15-й день составляла 508 ± 75 м, а ее прирост относительно исходного значения находился на уровне $805 \pm 156\%$ ($p < 0,05$). В 1-й группе (t-He/O₂) к 15-му дню данный показатель увеличился в среднем на $652 \pm 143\%$ относительно исходного значения, зарегистрированного в 1-й день ($p < 0,05$); рис. 3.

Обсуждение

Обострение ХОБЛ определяется как резкое усугубление респираторных симптомов, в результате чего возникает необходимость в дополнительном лечении. У всех пациентов, включенных в исследование, обострение ХОБЛ осложнено гипоксемической и гиперкапнической ДН средней или тяжелой степени тяжести и вторичной ЛАГ. Учитывая тяжесть состояния пациентов и низкую эффективность проводимой респираторной поддержки кислородом и НИВЛ, мы предложили расширить лечение, включив в него ингаляционную терапию медицинскими газами – t-He/O₂ и NO.

В основе использования t-He/O₂ лежат физические и медико-биологические свойства гелия:

- 1) низкая плотность (в 7 раз ниже, чем у азота);
- 2) высокая теплопроводность (в 5,8 раза выше, чем у азота);
- 3) высокая диффузионная способность (в 7 раз выше, чем у кислорода);
- 4) низкая растворимость в воде и биологических жидкостях.

Благодаря низкой плотности гелия поток газов в ДП становится ламинарным. Снижается общее сопротивление ДП, что ведет к уменьшению перепадов внутригрудного давления и коррекции гемодинамических нарушений. Улучшение вентиляции и газообмена снижает нагрузку на дыхательную мускулатуру, что положительно сказывается на купировании синдрома утомления дыхательных мышц. Большое значение играет высокая диффузионная способность гелия. Именно поэтому при применении t-He/O₂ должны улучшаться газообменная функция и PaO₂, возрастать SaO₂, увеличиваться PaCO₂. Кроме того, при терапии t-He/O₂ ожидаются снижение анаэробной фазы метаболизма и нормализация концентрации лактата.

Важнейшую роль в регуляции кровотока в мелких сосудах и капиллярах, предотвращении образования тромбов играет NO [8–10]. Из-за короткого биологического периода полураспада действие NO ограничено местом его высвобождения [11]. Данное локализованное действие NO обеспечивает адекватную перфузию тканей кровью и поддержание кровотока, что указывает на возможность клинического применения ингаляционного NO у пациентов с постковидным синдромом и гипоксемией [12–14]. Кроме того, благодаря своему потенциальному противовирусному, противовоспалительному и мягкому бронходилатирующему действию NO также может быть потенциально эффективным в лечении гипоксической и гиперкапнической ДН при обострении ХОБЛ [15].

Учитывая, что t-He/O₂ и NO воздействуют на разные механизмы развития ДН, мы решили объединить воздействие этих двух методов лечения медицинскими газами и включить их в стандартную терапию ХОБЛ.

Описанные физические и химические свойства t-He/O₂ и NO обуславливают положительное воздействие каждого из них на факторы патогенеза развития ДН и ЛАГ.

Стратегии комплексной терапии медицинскими газами t-He/O₂, NO на фоне НИВЛ определяли индивидуально, они были направлены на устранение осложнения обострения ХОБЛ, а именно на коррекцию гипоксемии, гиперкапнии и вторичной ЛАГ.

Последовательные ингаляции t-He/O₂ в течение 60 мин в сутки в сочетании с ингаляциями NO в дозе 75–80 ppm в течение 90 мин в сутки на фоне НИВЛ на протяжении более 15 ч в сутки и кислородотерапией через носовую канюлю для поддержания SpO₂ на уровне 95–97% были безопасными и эффективными. Ни у одного из пациентов, включенных в исследование, не выявлено побочных эффектов.

При анализе динамики клинического состояния, лабораторных показателей КЩР и доставки кислорода в 1, 2 и 3-й группах наблюдали достоверные признаки улучшения и стабилизации состояния. В 1 и 3-й группах состояние пациентов стабилизировалось во 2-й день, в то время как во 2 и 4-й группах – в 4-й день, что, по-видимому, обусловлено более выраженным улучшением оксигенации крови и компенсацией ишемии ткани у пациентов 1 и 3-й групп.

Благодаря физическим особенностям геликса уменьшилась нагрузка на дыхательные мышцы, вследствие чего уменьшилась одышка и повысилась ТФН. Применение t-He/O₂ как дополнительного способа доставки кислорода позволило уменьшить признаки гипоксемии без усугубления гиперкапнии.

Действительно, гелий как легкий газ обеспечивает более равномерную вентиляцию всех участков легких. За счет своих физических свойств он уменьшает сопротивление в ДП и способствует изменению турбулентного потока на ламинарный, в результате чего улучшается доставка кислорода в дистальные альвеолы и диффузия O₂ и CO₂ через альвеоларно-капиллярную мембрану, что подтверждается повышением PaO₂ до $80,0 \pm 2$ мм рт. ст., снижением PaCO₂ до $42,2 \pm 3,1$ мм рт. ст. и разрешением респираторного ацидоза. Следует отметить, что нам удалось достичь этих значений при ингаляции смеси, в которой концентрация кислорода была меньше, чем в смеси, которой пациенты дышали перед ингаляционной терапией t-He/O₂. До ингаляции t-He/O₂ пациенты получали O₂ через лицевую маску при скорости потока в среднем 10–15 л/мин, что соответствовало FiO₂ 41–45%. В 1-й день лечения средняя FiO₂ в t-He/O₂ составляла 43,5%. Уже во 2-й день пациенты 1-й группы, которые получали ингаляции t-He/O₂, отмечали улучшение общего самочувствия (среднее значение балльной оценки по модифицированной шкале Борга составило $2,1 \pm 0,5$) и уменьшение одышки (средняя ЧДД снизилась до 16 ± 1 вдохов в 1 мин).

У пациентов, вошедших в наше исследование, была тяжелая ЛАГ. Основными механизмами развития устойчивой ЛАГ являются стойкая гипоксическая вазоконстрикция и связанное с ней структурное ремоделирование сосудов. За счет различных механизмов длительно сохраняющиеся хронические гипоксемия и гиперкапния вызывают сужение легочных сосудов, которое лишь частично может подвергаться обратному развитию [16, 17], что подтверждается неэффективностью терапии кислородом и НИВЛ, которые участники исследования получали до применения комбинации медицинских газов. При коррекции гипоксемии более высокими дозами кислорода в 4-й группе происходило снижение сопротивления легочных сосудов и СДЛА, однако оно было незначительным, что согласуется с данными литературы [18].

Механизмами развития стойкой вторичной гипертензии у пациентов с ХОБЛ могут быть дисфункция эндотелия со-

судов, вторичная полицитемия, гиперкапния и повышенное сопротивление ДП.

Признаки эндотелиальной дисфункции сосудов наблюдали у 98,7% включенных в исследование пациентов, полицитемия – у 85,4%, гиперкапнию – у 100%, повышенное сопротивление ДП – у 99,2% пациентов.

С помощью ингаляционной терапии NO мы попытались восстановить уровень эндогенного сосудорасширяющего фактора. Действительно, во 2-й группе, в которой пациенты получали NO, наблюдали статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение выраженности признаков эндотелиальной дисфункции сосудов, в частности увеличение RI до $61,2 \pm 4,6\%$, снижение SI до $8,68 \pm 1,1$ м/с, снижение СДЛА до $30,1 \pm 4,1$ мм рт. ст. У пациентов, получавших только NO в дозе 75–80 ppm в течение 90 мин в сутки на фоне НИВЛ в течение более 15 ч в сутки и кислородотерапии через носовую канюлю для поддержания SpO_2 на уровне выше 95%, значения PaO_2 $74,8 \pm 3,4$ мм рт. ст., $PaCO_2$ $40,2 \pm 2,2$ мм рт. ст., pH $7,379 \pm 0,028$ и Qs/Qt $13,9 \pm 5,3\%$ достигнуты на несколько дней позже, чем в группе, которая получала t-He/O₂. Ингаляции NO не влияли на показатели вентиляции легких.

В 1-й группе на фоне терапии t-He/O₂ признаки ЛАГ регрессировали не у всех пациентов. В 1-й группе высокое СДЛА сохранялось у 7 пациентов, во 2-й группе – у 1, а в 4-й (контрольной) группе, которая получала только стандартную медикаментозную терапию и НИВЛ (согласно GOLD 2021–2023 гг.), – у 18.

Самыми эффективными оказались терапия НИВЛ в течение более 15 ч в сутки и кислородотерапия через носовую канюлю для поддержания SpO_2 на уровне выше 95% в сочетании с ингаляциями t-He/O₂ и NO. Такая комбинированная терапия на фоне стандартного медикаментозного лечения обеспечивала нормализацию показателей и достижение следующих значений: PaO_2 – $80,8 \pm 8,9$ мм рт. ст., $PaCO_2$ – $41,7 \pm 2,9$ мм рт. ст., pH – $7,422 \pm 0,019$, Qs/Qt – $8,1 \pm 1,2\%$, СДЛА – 28 ± 3 мм рт. ст. Кроме того, данный вариант комбинированной терапии двумя медицинскими газами обеспечивал статистически значимое повышение ТФН (дистанция, пройденная во время 6-МТ, увеличилась до 508 ± 75 м; $p < 0,05$).

Заключение

Комбинация t-He/O₂ и NO на фоне патогенетической терапии и НИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ, осложненной гипоксемической, гиперкапнической ДН и вторичной ЛАГ, является безопасной и более эффективной в сравнении с применением каждого медицинского газа отдельно или одной НИВЛ.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

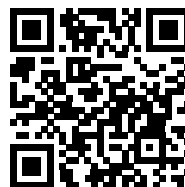
Соответствие принципам этики. Исследование выполнено на базе ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» в период

2021–2023 гг. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский университет); протокол №209 от 28.06.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was conducted at the Pletnev City Clinical Hospital in the period 2021–2023. The study design was approved by the ethics committees of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); protocol No. 209 dated 28.06.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report 2023. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf. Accessed: 03.02.2025.
2. García-Sanz MT, Pol-Balado C, Abellás C, et al. Factors associated with hospital admission in patients reaching the emergency department with COPD exacerbation. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):6. DOI:10.1186/2049-6958-7-6
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации Минздрава России 2024 г. Режим доступа: <https://spulmo.ru/upload/KR-HOBL.pdf>. Ссылка активна на 03.02.2025 [Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii 2024 g. Available at: <https://spulmo.ru/upload/KR-HOBL.pdf>. Accessed: 03.02.2025 (in Russian)].
4. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, et al. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020;166:105938. DOI:10.1016/j.rmed.2020.105938
5. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415. DOI:10.7189/jogh.05.020415
6. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752–63. DOI:10.1378/chest.10-1253
7. Добровольное информированное согласие. Науч. ред. А.Г. Чучалин, Е.Г. Гребенщикова. М.: Вече, 2022 [Dobrovol'noe informirovannoe soglasie. Nauch. red. AG Chuchalin, EG Grebenshchikova. Moscow: Vechе, 2022 (in Russian)].
8. Позднякова Д.Д., Бахарева Т.А., Баранова И.А., и др. Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):260–5 [Pozdnyakova DD, Bakhareva TA, Baranova IA, et al. Rehabilitation program of post-COVID-19 syndrome with the use of nitric oxide and molecular hydrogen. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):260–5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202639
9. Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система. *Успехи физиологических наук*. 2001;32(3):49–65 [Markov HM. Nitrogen oxide and the cardio-vascular system. *Advances in Physiological Sciences*. 2001;32(3):49–65 (in Russian)].
10. Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. Nitric Oxide as a Signaling Molecule in the Vascular System: An Overview. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2003;34(6):879–86. DOI:10.1097/00005344-199912000-00016
11. Нгуен Х.К., Позднякова Д.Д., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Применение ингаляций оксида азота при COVID-19. *Пульмонология*. 2024;34(3):454–63 [Nguyen HC, Pozdnyakova DD, Baranova IA, Chuchalin AG. Use of inhaled nitric oxide in COVID-19. *Pulmonology*. 2024;34(3):454–63 (in Russian)].
12. Ignarro LJ. Nitric oxide. Reference module in biomedical sciences. Amsterdam: Elsevier, 2014.
13. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt. 1):344–5.
14. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med*. 1999;34(5):646–56. DOI:10.1016/S0196-0644(99)70167-8
15. Цыганова Т.Н., Егоров Е., Воронина Т.Н. Оксид азота и интервальная гипоксическая тренировка в реабилитации COVID-19 – новое направление исследований. *Физиотерапевт*. 2021;4:30–41 [Tsyganova TN, Egorov E, Voronina TN. Nitric oxide and interval hypoxic training in COVID-19 rehabilitation – new research direction. *Physiotherapist*. 2021;4:30–41 (in Russian)]. DOI:10.33920/med-14-2108-04
16. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995;107(5):1193–8. DOI:10.1378/chest.107.5.1193
17. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD000509. DOI:10.1002/14651858.CD000509.pub5
18. Bates CA, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide in asthma: from bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):256–62. DOI:10.1067/mai.2003.103



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received:
10.02.2025
Статья принята к печати /
The article accepted for publication:
27.05.2025