

ХРОНИЧЕСКАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Под редакцией
профессора, д-ра мед. наук О.Н. Титовой,
д-ра мед. наук Н.А. Кузубовой



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Хроническая дыхательная недостаточность / под ред. О. Н. Титовой, Н. А. Кузубовой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 200 с. : ил. - DOI: 10.33029/9704-6540-0-CRF-2021-1-200. - ISBN 978-5-9704-6540-0.

Аннотация

Книга затрагивает одно из актуальных направлений респираторной медицины - оказание помощи пациентам с хронической дыхательной недостаточностью. Хроническая дыхательная недостаточность становится осложнением целого ряда заболеваний дыхательной системы и сопряжена с высокими показателями летальности. Подробно рассмотрены вопросы этиологии и классификации хронической дыхательной недостаточности. Изложение патофизиологии этого состояния дополнено собственными экспериментальными данными. Приведены актуальные для настоящего времени подходы к лечению хронической дыхательной недостаточности, в том числе методы респираторной терапии - длительная кислородотерапия на дому и неинвазивная вентиляция легких.

В основу книги легли материалы, полученные в Городском пульмонологическом центре, созданном в Санкт-Петербурге на базе СПб ГБУЗ "Введенская городская клиническая больница". Авторы надеются, что накопленный ими опыт будет востребован в других регионах страны.

Издание предназначено пульмонологам, терапевтам, врачам общей практики, организаторам здравоохранения, студентам старших курсов медицинских вузов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ.....	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	6
Глава 1. Причины развития, патофизиология и классификация хронической дыхательной недостаточности.....	8
Глава 2. Воспроизведение дыхательной недостаточности в эксперименте.....	16
Глава 3. Клеточно-молекулярный механизм адаптации к патологической гипоксии.....	22
Глава 4. Клинические проявления и диагностика хронической дыхательной недостаточности.....	41
Глава 5. Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности.....	48
Глава 6. Неинвазивная вентиляция легких при хронической дыхательной недостаточности.....	73
Глава 7. Опыт Санкт-Петербурга в обеспечении комплексного подхода в оказании помощи больным бронхолегочными заболеваниями с хронической дыхательной недостаточностью.....	88

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Волчков Владимир Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», главный врач СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»

Козырев Андрей Геннадьевич - кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кузубова Наталия Анатольевна - доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе НИИ пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Городского пульмонологического центра СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница»

Лебедева Елена Сергеевна - кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Склярова Дарья Борисовна - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница»

Титова Ольга Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, главный пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, директор НИИ пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Харитоненко Елена Юрьевна - кандидат медицинских наук, заместитель главного врача СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница»

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТ - амбулаторная кислородная терапия

АТФ - аденозинтрифосфат

АФК - активные формы кислорода

ГПЦ - Городской пульмонологический центр СПбГБУЗ «Введенская городская клиническая больница»

ДКТ - длительная кислородотерапия на дому

ДН - дыхательная недостаточность

ДО - дыхательный объем

ЖЕЛ - жизненная емкость легких

ЖК - жидкий кислород

ИАГ - индекс «апноэ/гипопноэ»

КБ - кислородный баллон

КК - кислородный концентратор

ККТ - краткосрочная кислородотерапия

КСУ - кислородосберегающее устройство

ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение

МВ - муковисцидоз

НВЛ - неинвазивная вентиляция легких

НД - ночная десатурация

НКТ - ночная кислородотерапия

ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за первую секунду

СРБ - С-реактивный белок

ТК - табакокурение

УЗ - ультразвуковой

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ФН - физическая нагрузка

ХГДН - хроническая гипоксемическая дыхательная недостаточность

ХДН - хроническая дыхательная недостаточность

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ARNT - арильный углеводородный ядерный рецептор (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator)

AVAPS - поддержание давлением при среднем гарантированном объеме вентиляции average (volume assured pressure support)

BiPAP - режим с двумя уровнями положительного давления

CAT - тест оценки хронической обструктивной болезни легких

CPAP - спонтанное дыхание с положительным давлением в дыхательных путях (continuous positive airways pressure)

E/A - отношение скорости раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения желудочков (ЛЖ - левого желудочка, ПЖ - правого желудочка)

EPAP - экспираторное давление

FIH - фактор, ингибирующий HIF

FOXO3a - фактор транскрипции Forkhead box O3

HIF - гипоксия-индуцируемый фактор

HRE - гипоксия-отвечающий элемент

HRQoL - опросник «Качество жизни, обусловленное здоровьем» (health-related quality of life)

Ht - гематокрит

IDH - изоцитратдегидрогеназа

IFN- γ - интерферон- γ

IKK - киназа I κ B

IPAP - инспираторное давление

iPEEP - «внутреннее» положительное давление в конце выдоха (intrinsic positive end-expiratory pressure, iPEEP)

IQR - межквартильный интервал

iVAPS - интеллектуальный режим двухуровневой вентиляции (intelligent volume assured pressured support)

mMRC - модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета

MRC - Medical Research Council

NF- κ B - ядерный транскрипционный фактор κ B

NOTT - Nocturnal Oxygen Therapy Trial

Nt-pro-BNP - N-концевой пронатрийуретический пептид B-типа pO₂ - парциальное давление кислорода

pCO₂ - парциальное давление углекислого газа

p_aO₂ - парциальное давление кислорода в артериальной крови

p_aCO₂ - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PAV - пропорциональная вспомогательная вентиляция (Proportional Assist Ventilation) PSV - поддержка давлением на вдохе (Pressure Support Ventilation) PtcCO₂ - чрескожная капнография

pVHL - убиквитин-E3-лигаза фон Гиппеля-Линдау Qs - легочный шунт венозной крови

RDW-SD - увеличение стандартного отклонения ширины

распределения эритроцитов по объему

SaO₂ - сатурация гемоглобина артериальной крови кислородом

SpO₂ - сатурация гемоглобина кислородом, определяемая при пульсоксиметрии Va - альвеолярная вентиляция в единицу времени

Va/Q - вентиляционно-перфузионные отношения 2,3-ДФГ - 2,3-дифосфоглицерат

ПРЕДИСЛОВИЕ

Издание посвящено одному из актуальных направлений респираторной медицины - оказанию помощи пациентам с хронической дыхательной недостаточностью (ХДН), представляющей собой закономерный исход целого ряда заболеваний дыхательной системы: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), идиопатического легочного фиброза, муковисцидоза (МВ) и др.

Гипоксемия, прогрессирующая по мере ухудшения вентиляционной функции легких, рассматривается в настоящее время не только как критерий поздних стадий болезни, но и как важное звено патогенеза. ХДН - это осложнение большинства прогрессирующих хронических респираторных заболеваний, а не самостоятельная нозологическая форма, что является основной причиной отсутствия сведений о ее распространенности. Вызывает тревогу поздняя диагностика ХДН, обычно это происходит уже на этапе развития выраженных и необратимых нарушений газового состава крови. На ранних стадиях формирования этого грозного осложнения, когда можно внести коррективы в медикаментозную терапию и в комплекс проводимых мероприятий, дыхательная недостаточность (ДН) практически не диагностируется.

Развитие ХДН сопряжено с высокими показателями летальности. У больных ХОБЛ пятилетняя выживаемость при развитии хронической гипоксемической дыхательной недостаточности (ХГДН) составляет всего 2%. Это связано не только с крайне тяжелым прогнозом заболевания, но и с отсутствием необходимой системы организации лечения таких пациентов.

В книге подробно представлены классификации ХДН, учитывающие причины ее формирования, характер и степень нарушения газового состава крови, возможности адаптационных механизмов, так как развитие гипоксемии приводит не только к изменению качества жизни, снижению толерантности к физической нагрузке (ФН), но и к формированию легочной гипертензии, полицитемии, легочного сердца, повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений и когнитивных нарушений. Описание патофизиологических этапов развития ДН способствует пониманию основных терапевтических направлений, нацеленных на нормализацию респираторной функции.

Проблема ХДН многие годы является одним из основных направлений научных исследований НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Для решения конкретных исследовательских задач создавались модели, имитирующие патологические состояния, при которых нарушаются легочный газообмен и баланс между потребностью клеток в кислороде и его доставкой, развивается ДН: модели нарастающей бронхиальной обструкции, экспираторного коллапса трахеи и главных бронхов, тяжелой ХОБЛ, токсико-пылевого бронхита, сурфактант-дефицитного респираторного дистресс-синдрома, блеомицинового легочного фиброза. Воспроизведение в эксперименте обструктивных и рестриктивных нарушений легких в сочетании с современными клеточно-молекулярными методами открывает огромные возможности для исследования механизмов патогенеза, поиска специфических диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней, разработки новых лечебно-профилактических направлений. По современным представлениям, основным молекулярным механизмом клеточной адаптации к дефициту кислорода является многофункциональный регуляторный сигналинг, опосредованный гипоксия-индуцируемым фактором (HIF). Вмешательство в сигнальную систему HIF может быть потенциальным терапевтическим подходом для контроля воспаления и иммунных расстройств. В опытах на модели ХОБЛ нами было показано, что фармакологическое ингибирование HIF-сигнального пути предотвращало деструкцию бронхоальвеолярного эпителия, аномальное ремоделирование дыхательных путей и легочной ткани, позволяло сохранить защитную и барьерную функции бронхиального эпителия.

В монографии проводится анализ клинической симптоматики ХДН во взаимосвязи с лабораторно-функциональными параметрами, отражающими прогрессирование гипоксемии. Описаны отклонения показателей газового состава крови при различных заболеваниях, прогрессивное течение которых приводит к развитию гипоксемической ХДН. Определенное внимание уделено клиническим нагрузочным тестам, диагностирующим снижение толерантности к ФН. Такие тесты способны выявить ранние стадии формирования ХДН и востребованы при динамическом наблюдении за состоянием больных.

При развитии респираторной недостаточности постоянная избыточная нагрузка оказывается на дыхательную мускулатуру, что приводит к ее гипертрофии и последующему истощению. Так как основной дыхательной мышцей является диафрагма, то мониторинг ее функционального состояния по мере прогрессирования гипоксемической ДН представляет определенный интерес. В монографии отражены результаты ультразвукового сканирования диафрагмы у пациентов с тяжелой ХДН, их динамика на фоне проводимой респираторной терапии. Используемый метод ультразвукового (УЗ) сканирования позволяет визуализировать диафрагмальную мышцу, определять ее толщину, выявлять нарушение ЭХО-структуры, обусловленное наличием миодистрофии и участков склероза в ней, измерять экскурсию диафрагмы.

Для оказания помощи пациентам с ХДН в настоящее время используется комплексный подход, включающий применение фармакологических средств и реабилитационные методики. Однако центральные позиции в лечении этого контингента больных отводятся методам респираторной терапии - длительной кислородотерапии (ДКТ) на дому и неинвазивной вентиляции легких (НВЛ). В промышленно развитых странах число больных ХДН, которым нужна ДКТ или респираторная поддержка в домашних условиях, составляет около 8-10 человек на 10 тыс. населения. Респираторная терапия, прежде всего ДКТ, является единственным способом продлить жизнь пациенту на этапе формирования тяжелой ДН. Так, пятилетняя выживаемость больных ХОБЛ с гипоксемической ДН при применении ДКТ увеличивается до 55,8%. При этом повышается активность пациентов, увеличивается толерантность к ФН, улучшаются легочно-сердечная гемодинамика и когнитивные функции. Существенное значение имеет снижение частоты и длительности госпитализации в связи с обострениями ХОБЛ. Наряду с общепризнанными показаниями к применению ДКТ в монографии анализируется ряд дискуссионных позиций, требующих дальнейшего изучения, в том числе ночная, амбулаторная, паллиативная и краткосрочная кислородотерапия (ККТ). Обсуждаются технические вопросы назначения кислорода, необходимость обучения пациента и членов его семьи правилам использования кислородного концентратора (КК).

Одной из основных причин, инициирующих подготовку монографии, послужила необходимость интеграции знаний по проблеме гипоксемической ХДН с целью проанализировать деятельность Городского пульмонологического центра (ГПЦ), созданного в Санкт-Петербурге на базе СПбГБУЗ «Введенская клиническая больница». ГПЦ стал первым учреждением в Российской Федерации, которое не только занимается вопросами диагностики и лечения ХДН, но и решает организационно-методические проблемы. В ГПЦ разработаны преемственная система оказания медицинской помощи профильным пациентам в Санкт-Петербурге, их маршрутизация, алгоритм подбора индивидуальных реабилитационных программ с учетом фармакотерапии, осуществляется предоставление и обслуживание КК, обеспечивается наблюдение больных, получающих ДКТ на дому. За короткое время удалось не только добиться положительной клинической динамики у курируемого контингента больных, но и снизить нагрузку на городские лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ), сократить затраты на стационарное лечение и расходы на медико-социальное обеспечение пациентов с гипоксемической ХДН. В ГПЦ активно проводятся научные исследования, основные положения которых изложены в соответствующей главе. Выводы, полученные на основании изучения предикторов развития и прогрессирования ХДН, результаты лабораторно-функциональных исследований, анализ эффективности использования ДКТ в домашних условиях на протяжении пяти лет вызвали большой интерес у медицинской и научной общественности не только в России, но и за рубежом. Хочется надеяться, что опыт, накопленный ГПЦ, будет использован и в других регионах страны. Это позволит повысить уровень оказания специализированной пульмонологической помощи и будет способствовать улучшению респираторного здоровья населения Российской Федерации.

Глава 1. Причины развития, патофизиология и классификация хронической дыхательной недостаточности

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Дыхательная недостаточность (ДН) - клинический синдром, который характеризуется неспособностью дыхательной системы поддерживать адекватное парциальное давление кислорода и/или углекислого газа. ДН развивается при снижении парциального давления кислорода в артериальной крови (p_aO_2) ниже 80 мм рт.ст. и при росте парциального давления углекислого газа (p_aCO_2) выше 45 мм рт.ст. Гипоксемия является обязательным критерием ДН, в то время как существенной гиперкапнией у больного с ДН может не наблюдаться [1].

Пороговые значения p_aO_2 и p_aCO_2 могут формулироваться иначе, в частности 60 и 50 мм рт.ст. соответственно [2], но в таком случае не учитываются ранние стадии ДН. Кроме того, напряжение газов крови для конкретного индивидуума может зависеть от разных факторов, таких как барометрическое давление, фракция кислорода во вдыхаемом воздухе, возраст пациента (зависимость p_aO_2 от возраста выражается уравнением $p_aO_2 = 104 - 0,27 \times \text{возраст (лет)}$) и т.д. [3].

Различают острую дыхательную недостаточность, которая развивается за короткий промежуток времени, вплоть до нескольких минут, и часто характеризуется тенденцией к стремительному прогрессированию, и хроническую ДН (ХДН), формирующуюся за продолжительное время [4, 5]. Иногда острая дыхательная недостаточность осложняет течение ХДН на фоне обострения приведшего к ней заболевания.

Если причина острой дыхательной недостаточности не устраняется, у пациента нарастают нарушения оксигенации крови, ги-перкапния, сдвиги кислотно-основного состояния крови: респираторный ацидоз в случае вентиляционной ДН ($pH < 7,35$ мм рт.ст.) и респираторный алкалоз при паренхиматозной ДН ($pH > 7,45$). Напротив, при длительном существовании ДН организм обычно оказывается в состоянии скорректировать уровень pH и поддерживать его в пределах нормальных значений, используя такие механизмы, как увеличение содержания гемоглобина в крови и по-лицитемия. Респираторный ацидоз компенсируется задержкой почками избытка оснований, а респираторный алкалоз - дефицитом последних.

ЭТИОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Синдром ДН по характеру может иметь первичное (пульмо-ногенное) и вторичное (непульмоногенное) происхождение [5]. В первом случае ДН развивается при заболеваниях и повреждениях, непосредственно поражающих аппарат дыхания (легкие, воздухопроводящие пути, систему легочных сосудов, дыхательную мускулатуру и грудную клетку). При вторичной ДН патологические изменения первично возникают и локализуются в органах и системах, не входящих в анатомо-физиологический комплекс аппарата внешнего дыхания, который вовлекается в патологический процесс вторично. Типичным примером вторичной ДН является нарушение вентиляции легких при поражениях головного и спинного мозга.

Наиболее частыми причинами ДН становятся:

- поражения бронхов и респираторных отделов легких (об-структивные заболевания легких: ХОБЛ, бронхоэктазы, МВ, гораздо реже - бронхиальная астма; интерстициальные заболевания легких, в том числе идиопатический легочный фиброз, пневмокониозы, распространенный пневмофиброз вследствие перенесенных инфекционных заболеваний (туберкулез); первичные и метастатические опухоли легких);

- деформации грудной клетки (кифосколиоз, последствия травм), морбидное ожирение;
- миопатии и мышечные дистрофии, нейромышечные заболевания;
- заболевания центральной нервной системы с дисфункцией дыхательного центра;
- нарушения кровообращения в сосудах малого круга (тромбоэмболическая легочная гипертензия, васкулиты).

ДН делится на два типа [5] (рис. 1.1).

I. ХДН I типа (гипоксемическая, паренхиматозная, легочная) обусловлена поражением альвеол, альвеоло-капиллярной мембраны, легочных сосудов и характеризуется артериальной гипоксемией в первую очередь в результате нарушения регионарных вентиляционно-перфузионных (V_a/Q) отношений в легких, что приводит к усилению внутрилегочного шунтирования крови. Недостаточно насыщенная кислородом кровь, поступающая из легочных зон со сниженным отношением вентиляции к кровотоку, уменьшает общее p_aO_2 крови, оттекающей от легких. Другим механизмом развития паренхиматозной ДН является снижение диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны. Утолщение мембраны происходит, в частности, у больных интерстициальным заболеванием легких. Элиминация CO_2 при паренхиматозной ДН не нарушена, поскольку углекислота диффундирует через альвеоларно-капиллярную мембрану в 20 раз быстрее, чем кислород.

II. ХДН II типа (гиперкапническая, вентиляционная, насосная) вызвана первичным уменьшением эффективной легочной вентиляции (альвеоларная гиповентиляция), что нарушает оксигенацию крови и выведение CO_2 . Уровень гиперкапнии при этом пропорционален степени уменьшения альвеоларной вентиляции. Снижение альвеоларной вентиляции может возникать при нормальной и даже

увеличенной общей вентиляции легких. Это связано с возрастанием мертвого пространства при изменении отношения «вентиляция/ кровоток». Основными механизмами развития вентиляционной формы ДН являются: нарушение центральной регуляции дыхания (острые нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговые травмы, нейроинфекция, передозировка лекарственных препаратов, угнетающих дыхательный центр), повреждение аппарата, обеспечивающего дыхательные движения грудной клетки, в том числе периферических нервов, дыхательных мышц, грудной стенки (деформация грудной стенки, переломы ребер и позвоночника, миастения), выраженные рестриктивные расстройства (интерстициальные заболевания легких), сопровождающиеся снижением минутного объема дыхания [6, 7]. Хотя такой тип ХДН характерен преимущественно для больных с рестриктивной патологией легких, он может встречаться и при обструктивных заболеваниях.



Рис. 1.1. Патогенетическая классификация дыхательной недостаточности [5]: V_a - альвеоларная вентиляция в единицу времени; Q_s - легочный шунт венозной крови; p_aO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови; p_aCO_2 - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, N - норма

При вентиляционной ХДН гипоксемия выражена в меньшей степени, чем при ХДН I типа. Более того, поскольку у больного с ХДН II типа постепенно снижается чувствительность к повышенному уровню p_aCO_2 , назначение ему интенсивной кислородо-терапии способно привести к обратному эффекту. Из-за уменьшения гипоксической стимуляции центров регуляции дыхания на систему внешнего дыхания вентиляция у пациента может значительно ухудшиться, следствием чего является значительное повышение p_aCO_2 . Еще одной причиной задержки CO_2 в таких случаях становится исчезновение гипоксической вазоконстрикции в участках легких, где есть плохая вентиляция, но на фоне ингаляции кислорода уровень p_aO_2 повышается. Это приводит к увеличению кровотока в участках легких с низким вентиляционно-перфузионным отношением, что дополнительно усугубляет неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений и способствует задержке CO_2 [8].

ДН, включая ХДН, классифицируют также по степени тяжести. Наиболее известной клинической классификацией ДН является классификация А.Г. Дембо (1957 г.), в соответствии с которой выделяются три степени [9] (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Степени тяжести дыхательной недостаточности по А.Г. Дембо [9]

Степень ДН	Клиническая картина
1	Одышка только при физическом напряжении. Все показатели вентиляции и газообмена в пределах должных. Гипоксемии нет
2	Одышка при незначительном физическом напряжении. Компенсаторные механизмы включены в состоянии покоя. Функциональные показатели обнаруживают различные отклонения от должных величин. Гипоксемии, как правило, нет
3	Одышка в покое. Имеются значительные отклонения показателей вентиляции и газообмена. Артериальная гипоксемия

Позднее А.П. Зильбером была предложена классификация (1989 г.) [10], которая делает упор на степень компенсации ДН (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Степени тяжести дыхательной недостаточности по А.П. Зильберу [10]

Степень ДН	Клиническая картина
Декомпенсированная	Патологически измененные p_aO_2 и p_aCO_2 в покое несмотря на полное напряжение компенсаторных механизмов (гипервентиляция, ускорение кровотока с тахикардией, увеличением ударного объема и сердечного выброса, увеличение массы эритроцитов и гемоглобина, изменение диссоциации оксигемоглобина, снижение тканевого метаболизма). Требуется интенсивная терапия
Компенсированная	p_aO_2 и p_aCO_2 в покое за счет напряжения компенсаторных механизмов остаются в пределах допустимых значений, но на фоне физических нагрузок возможна декомпенсация. Показаны лечебные мероприятия
Скрытая	Газы крови нормальны, симптомов напряжения в покое нет, но функциональные дыхательные резервы ограничены: тесты с дозированной нагрузкой выявляют признаки компенсации и декомпенсации. Целесообразна реабилитационная терапия

Однако имеющей наибольшее практическое значение является классификация ДН, отражающая газовый состав крови (табл. 1.3) [1], уровни p_aO_2 и сатурации кислородом артериальной крови (S_aO_2). Такая классификация позволяет стандартизировать подходы к коррекции ДН. В частности, вторая степень ДН в данном случае указывает на обязательность кислородо-терапии.

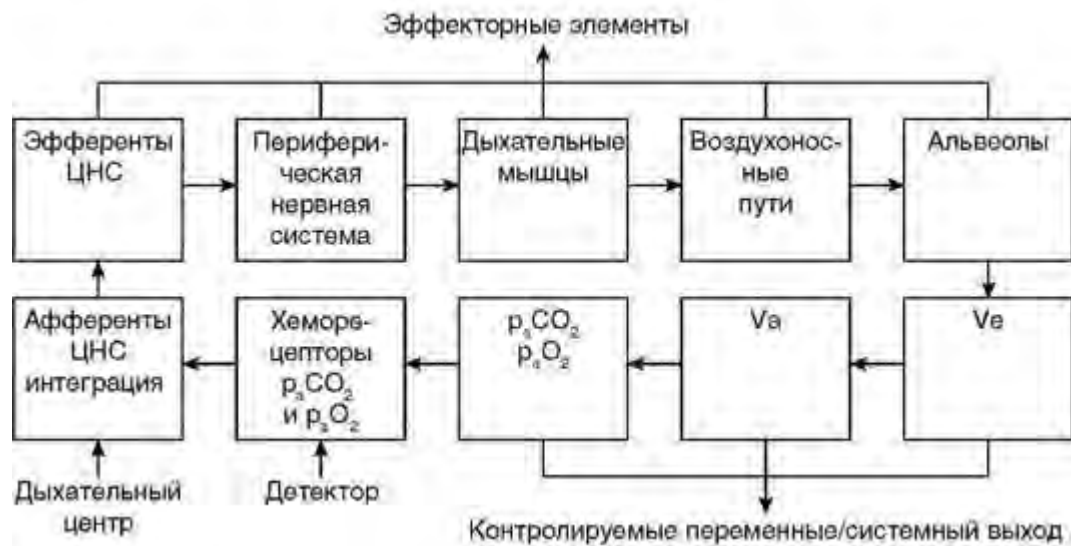


Рис. 1.2. Система регуляции дыхания как петля обратной связи. Дыхательный центр получает афферентную информацию, в частности от хеморецепторов, которые контролируют уровни pO_2 и pCO_2 в артериальной крови и цереброспинальной жидкости. Дыхательный центр интегрирует поступающую афферентную информацию и создает центральный нервный стимул дыхания. Этот стимул преобразуется в моторную активность, которая обеспечивает обмен газа в альвеолах. Главными регулируемыми переменными являются общая минутная вентиляция (V_e), альвеолярная вентиляция (V_a) и уровни p_aO_2 и p_aCO_2 в артериальной крови [12]

Таблица 1.3. Степень тяжести дыхательной недостаточности в зависимости от газового состава крови [1]

Степень ХДН	p_aO_2 , мм рт.ст.	SaO_2 , %
Норма	≥ 80	≥ 95
1	60-79	90-94
2	40-59	75-89
3	< 40	< 75

Из нескольких хемосенсоров, контролирующих обмен газов, за обнаружение отклонений в гомеостазисе CO_2 в основном отвечают центральные хеморецепторы, расположенные в продолговатом мозге вблизи вентральной поверхности, где корешки подъязычного нерва выходят из мозгового ствола (рис. 1.2). Хемочувствительные клетки реагируют на отклонения в $[H^+]$ и парциальное давление углекислого газа (pCO_2) во внеклеточной жидкости внутримозгового интерстициального пространства [11, 12]. Когда местная $[H^+]$ увеличивается, что эквивалентно падению pH , дыхательный центр увеличивает вентиляцию по сигналу от центральных хеморецепторов. Вместе с тем отклонения во внеклеточной $[H^+]$ - не единственный стимул для центральных хеморецепторов. Рост вентиляции в ответ на изолированное повышение внеклеточной $[H^+]$ при отсутствии изменений pCO_2 (изокапнический метаболический ацидоз) происходит медленнее.

Одной из причин высокой скорости вентиляторного ответа на гиперкапнию является легкость диффузии CO_2 через барьерную систему «кровь - головной мозг». Однако этот барьер относительно непроницаем для ионов $[H^+]$ и $[HCO_3^-]$. Более того, повышенное pCO_2 вызывает расширение сосудов, особенно церебральных, способствуя тем самым усилению диффузии CO_2 через гематоэнцефалический барьер. Диффузия CO_2 представляет собой еще один важный механизм усиления связи между отклонениями кислотно-основного состояния организма и центральными хеморецепторами.

В то время как мониторинг pCO_2 происходит в стволе головного мозга, отслеживание pO_2 является функцией исключительно каротидных телец, расположенных у бифуркации общих сонных артерий на внутреннюю и наружную. Главной клеткой каротидного синуса является гломусная клетка (I тип). Она содержит несколько нейротрансмиттеров, включая большое количество дофамина и

других катехоламинов, а также серотонин, ацетил-холин и некоторые нейропептиды. Гломусные клетки образуют синапсы с афферентными волокнами нерва каротидного синуса. Чувствительная ветвь языкоглоточного нерва и нерв каротидного синуса иннервируют каротидное тельце и барорецепторы каротидного синуса. Афферентные волокна языкоглоточного нерва берут свое начало в чувствительных нейронах каменистого ганглия. В ответ на артериальную гипоксемию гломусные клетки высвобождают допамин пропорционально степени снижения p_{aO_2} . Высвобождение допамина модулируется отклонениями pH, вызванными метаболическим или дыхательным ацидозом, и приводит к значительному повышению тонической активности афферентных чувствительных волокон каротидных телец. Эти афферентные волокна проявляют некоторую степень тонической активности в условиях нормоксии и даже гипероксии. Они «замолкают» только в присутствии выраженной артериальной гипероксии и гипокапнии. Когда p_{aO_2} падает ниже 60 мм рт.ст., активность афферентных нервов каротидного тельца возрастает экспоненциально.

Наиболее существенным фактором регулирования минутной вентиляции в состоянии покоя является уровень p_aCO_2 , отслеживаемый центральными хеморецепторами. Если артериальное содержание O_2 держится на постоянном уровне, минутная вентиляция возрастает примерно на 2-3 л/мин на каждый 1 мм рт.ст. повышения p_aCO_2 . Понижение концентрации O_2 во вдыхаемой смеси газов (снижающее уровень p_{aO_2}) повышает не только минутную вентиляцию при заданном уровне p_aCO_2 , но также скорость нарастания минутной вентиляции с повышением p_aCO_2 (синергическая связь). Дыхательный контроллер отслеживает изменения как p_{aO_2} , так и p_aCO_2 , а сочетание гипоксии с гиперкапнией приводит к большему увеличению минутной вентиляции, чем любой из этих стимулов в отдельности.

При нормальном p_aCO_2 минутная вентиляция не растет до тех пор, пока p_{aO_2} не упадет ниже 60 мм рт.ст. Этот эффект основан на минимальном изменении активности каротидного тельца при p_{aO_2} выше 60 мм рт.ст. Повышение p_aCO_2 увеличивает минутную вентиляцию при любом p_{aO_2} . У здоровых взрослых людей в обычных условиях гипоксия не играет важной роли в стимулировании минутной вентиляции. Однако при определенных условиях (например, при патологии легких или во время нахождения на больших высотах) вентиляторный ответ на гипоксию приобретает решающее значение в поддержании газообмена и гомеостаза.

Для транспорта кислорода решающее значение имеют: 1) кислородная емкость крови; 2) сродство гемоглобина (Hb) к кислороду;

3) состояние центральной гемодинамики, которое зависит от сократительной способности миокарда, величины сердечного выброса, объема циркулирующей крови и величины кровяного давления в сосудах большого и малого кругов; 4) состояние кровообращения в микроциркуляторном русле.

Насыщение гемоглобина кислородом зависит от его напряжения в альвеолах и крови. Графически эту зависимость отражает кривая диссоциации оксигемоглобина (рис. 1.3). Кривая показывает, что процент оксигенации гемоглобина сохраняется на довольно высоком уровне при существенном снижении парциального давления кислорода. Так, при напряжении кислорода, равном 95-100 мм рт.ст., оксигенация гемоглобина соответствует 96-98%, при напряжении 60 мм рт.ст. - равняется 90%, а при снижении напряжения кислорода до 40 мм рт.ст., что имеет место в венозном конце капилляра, оксигенация гемоглобина равна 73%.

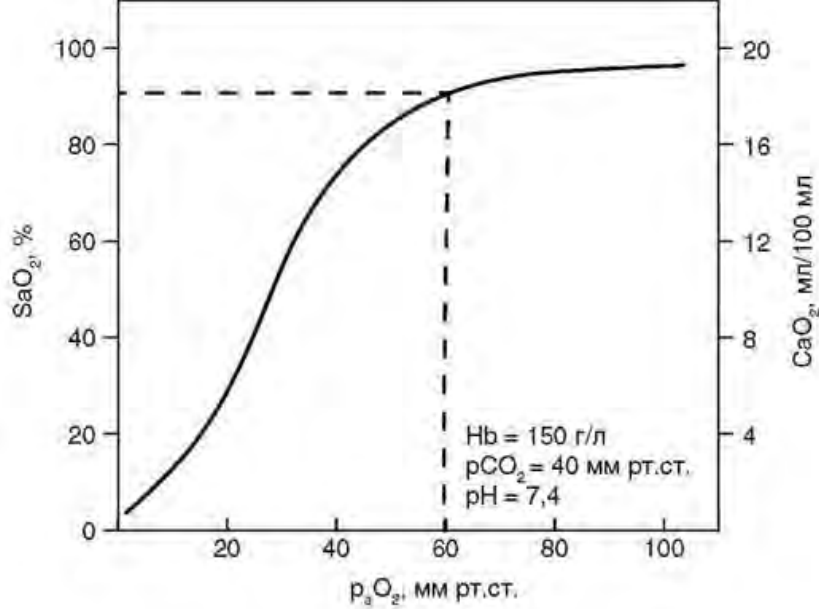


Рис. 1.3. Кривая диссоциации оксигемоглобина: p_aO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови; SaO_2 - насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; CaO_2 - содержание кислорода в артериальной крови [8]

Кроме парциального давления кислорода, на процесс оксигенации гемоглобина оказывают влияние температура тела, концентрация H^+ -ионов, напряжение в крови CO_2 , содержание в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) и АТФ и некоторые другие факторы (рис. 1.4). Под действием перечисленных факторов изменяется степень сродства гемоглобина к кислороду, что

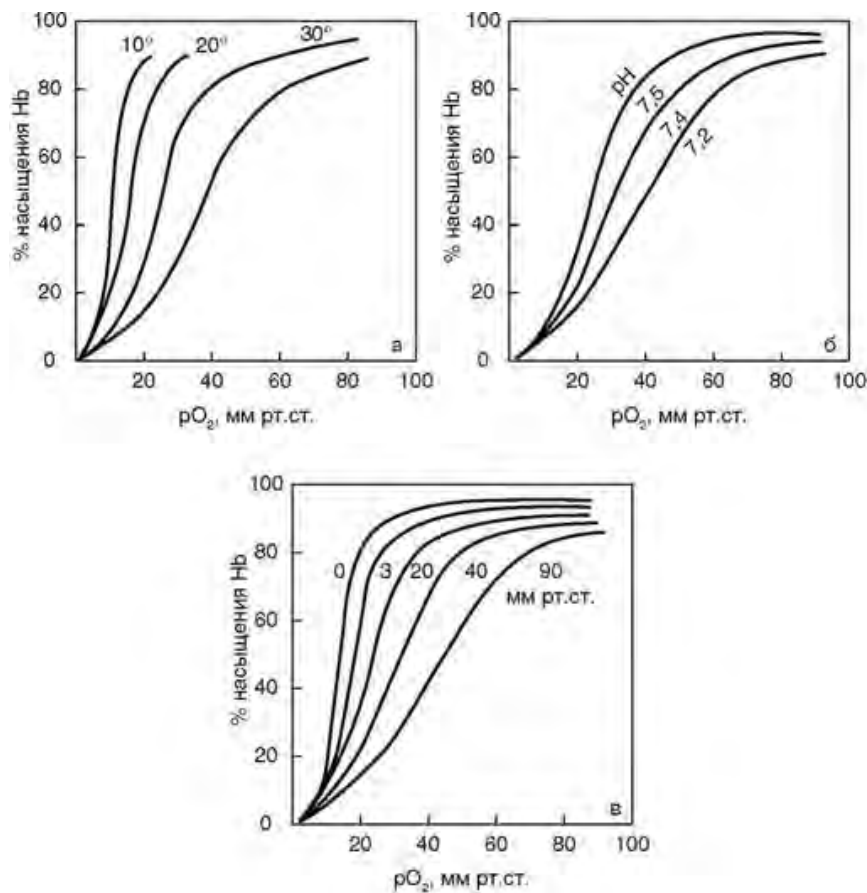


Рис. 1.4. Влияние различных факторов на кривую диссоциации оксигемоглобина: а - температуры; б - pH; в - p_aCO_2 [8]

оказывает влияние на скорость взаимодействия между ними, прочность связи и быстроту диссоциации оксигемоглобина (HbO_2) в капиллярах тканей, а это очень важно, так как в клетки тканей проникает только физически растворенный в плазме крови кислород. В зависимости от изменения степени сродства гемоглобина к кислороду происходят сдвиги кривой диссоциации оксигемоглобина. Если в норме превращение 50% гемоглобина в HbO_2 происходит при p_{aO_2} , равном 26,6 мм рт.ст., то при снижении сродства между гемоглобином и кислородом это имеет место при 30-32 мм рт.ст., и кривая в результате смещается вправо. Сдвиг кривой диссоциации HbO_2 вправо происходит при метаболическом и газовом (гиперкапния) ацидозе, при повышении температуры тела (лихорадке, перегревании, лихорадоподобных состояниях), при увеличении содержания АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах; накопление последнего имеет место при гипоксемии, различных видах анемий (особенно при серповидноклеточной). При всех указанных состояниях увеличивается быстрота отщепления кислорода от HbO_2 в капиллярах тканей и замедляется скорость оксигенации гемоглобина в капиллярах легких, что ведет к снижению содержания кислорода в артериальной крови.

Сдвиг кривой диссоциации HbO_2 влево происходит при увеличении сродства гемоглобина к кислороду и наблюдается при метаболическом и газовом (гипокапния) алкалозах, при общей гипотермии и в участках местного охлаждения тканей, при понижении содержания в эритроцитах 2,3-ДФГ (например, при сахарном диабете), при отравлении окисью углерода и при метгемоглобинемии, при наличии в эритроцитах больших количеств фетального гемоглобина, что имеет место у недоношенных детей. При сдвиге влево (вследствие повышения сродства гемоглобина к кислороду) ускоряется процесс оксигенации гемоглобина в легких и вместе с тем замедляется процесс дезоксигенации HbO_2 в капиллярах тканей, что ухудшает снабжение клеток кислородом, в том числе клеток центральной нервной системы. Это может вызвать ощущение тяжести в голове, головную боль и тремор.

p_{CO_2} в артериальной крови такое же, как в альвеолах, и соответствует 4,7-6,0 кПа (35-45 мм рт.ст., в среднем - 40 мм рт.ст.).

В венозной крови p_{CO_2} равно 6,3 кПа (47 мм рт.ст.). Количество транспортируемого CO_2 в артериальной крови равняется 50 об.%, а в венозной - 55 об.%. Примерно 10% объема CO_2 физически растворено в плазме крови, и именно эта часть углекислоты определяет напряжение газа в плазме. Еще 10-11% объема CO_2 транспортируется в виде карбгемоглобина, при этом восстановленный гемоглобин более активно, чем оксигемоглобин, связывает углекислоту. Остальной объем CO_2 переносится в составе молекул бикарбоната натрия и калия, которые образуются при участии фермента карбоангидразы эритроцитов. В капиллярах легких по причине превращения гемоглобина в оксигемоглобин связь CO_2 с гемоглобином становится менее прочной и происходит его превращение в физически растворимую форму. Вместе с тем оксигемоглобин, являясь сильной кислотой, отнимает калий от бикарбонатов. Образовавшаяся при этом угольная кислота (H_2CO_3) расщепляется под действием карбоангидразы на H_2O и CO_2 , и последний диффундирует в альвеолы.

Транспорт CO_2 нарушается: 1) при замедлении кровотока; 2) при анемиях, когда уменьшается его связывание с гемоглобином и включение в бикарбонаты из-за недостатка карбоангидразы (которая содержится только в эритроцитах).

На парциальное давление CO_2 в крови существенное влияние оказывает понижение или повышение вентиляции альвеол. Уже незначительное изменение парциального давления CO_2 в крови влияет на мозговое кровообращение. При гиперкапнии (вследствие гиповентиляции) сосуды мозга расширяются, повышается внутричерепное давление, что сопровождается головной болью и головокружением.

Список литературы

1. Респираторная медицина. 2-е изд. / под ред. А.Г. Чучалина М.: Лит-терра. 2017. Т. 3.
2. Shebl E., Burns B. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019.
3. Belda F.J., Ferrando C., Soro M. Pathophysiology of Respiratory Failure. Trends in Anaesthesia and Critical Care. 2013. Vol. 3. N 5. P. 265-269.

4. Roussos C., Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003. Nov. 47. P. 3s-14s.
5. Общая пульмонология / под ред. Н.В. Путова. М.: Медицина. 1989. Т. 1.
6. Calverley P.M. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003. Nov. 47. P. 26s-30s.
7. Ambrosino N., Carpenè N., Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J.* 2009 Aug; Vol. 34. N 2. P. 444-451. doi: 10.1183/09031936.00182208.
8. Гриппи А.М. Патофизиология легких. М.: Бином. 2016.
9. Дембо А.Г. Недостаточность функции внешнего дыхания. Л.: Медгиз. 1957.
10. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. М.: Медицина. 1989.
11. Lanken P.N. Respiratory failure: overview. In: Carlson R.W., Gehcb M.A. eds. *The Principles and Practice of Medical Intensive Care*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1993.
12. Уэст Д.Б. Патофизиология органов дыхания. М.: Бином, 2008.

Глава 2. Воспроизведение дыхательной недостаточности в эксперименте

Моделирование заболеваний дыхательной системы у животных - методический прием, позволяющий путем воспроизведения в эксперименте отдельных патогенетических звеньев патологического процесса в бронхолегочной системе решать вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний легких при условии соблюдения принципов гуманности и целесообразности. Преимуществами экспериментального моделирования как метода исследования являются возможности:

- 1) выбирать агент, инициирующий патологический процесс;
- 2) проследить все этапы развития патологического процесса - от момента его инициации под влиянием патогенного стимула до конечной стадии (хронизации процесса, развития осложнений или выздоровления). В клинике человека врач не имеет такой возможности, поскольку пациенты обычно попадают в поле зрения врачей-пульмонологов спустя годы после воздействия причинного фактора и возникновения первых признаков заболевания;
- 3) осуществлять многофакторный структурно-функциональный контроль развития патологического процесса;
- 4) фармакологически воздействовать на различные звенья патогенеза.

Несмотря на определенные ограничения при воспроизведении сложных клинических состояний, обусловленные видовыми различиями физиологических процессов у животных и человека, а также важной ролью социальных факторов в развитии болезней человека, экспериментальные модели позволяют пролить свет на патогенетические механизмы и патофизиологию заболевания, определить возможные терапевтические мишени для разработки и тестирования новых методов лечения [1, 2]. В зависимости от цели и задач исследования создаются лабораторные модели, воспроизводящие структурно-функциональные изменения, характерные для формирования обструктивного или рестриктивного типа ДН путем нарушения условий легочного газообмена с последующим развитием артериальной гипоксемии.

Проблема ХДН многие годы является одним из основных направлений научных исследований НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Для решения конкретных исследовательских задач создавались модели, имитирующие патологические состояния, при которых по тем или иным причинам нарушаются легочный газообмен и газовый состав крови, развивается ДН.

Для воспроизведения нарастающей бронхиальной обструкции у собак в просвет бронхов с помощью бронхоскопа под рентгенологическим контролем вводился обструктор, представляющий собой поролоновую пробку, через которую были проведены рентгеноконтрастные трубки [3]. Модель позволяла регулировать обструкцию бронхов по уровню (главные, долевого, сегментарные бронхи), распространенности (различное число сегментов, долей, целое легкое), степени сужения (путем изменения количества и внутреннего диаметра трубок). Двустороннее сужение на 67% просвета диафрагмальных бронхов вело к гипо-вентиляции долей, нарушению процесса газообмена, локальной альвеолярной гипоксии и снижению напряжения кислорода в артериальной крови (p_{aO_2}) до 69 мм рт.ст. Животные становились вялыми, избегали каких-либо движений, отказывались от еды. Самая небольшая физическая активность провоцировала приступ кашля и тяжелую одышку с участием всей вспомогательной мускулатуры.

Тяжелая ДН развивалась при моделировании экспираторного коллапса трахеи и главных бронхов [4]. Модель воспроизводила клапанный вариант бронхиальной обструкции путем ослабления упруго-эластических свойств внутригрудного отдела трахеи и главных бронхов. После хирургического удаления хрящевого каркаса (14-15 колец) трахея спадалась на выдохе, что сопровождалось характерным звуковым феноменом схлопывания стенок трахеи. Сохранение экспираторного коллапса и проявлений ДН у животных было прослежено на протяжении нескольких лет.

В исследовании Г.Е. Уразовой и Н.П. Красавиной [5] использовалась модель ДН, которую создавали путем содержания крыс в условиях разреженного воздуха (ежедневно по 6 ч в течение 45 дней), что приводило к развитию гипоксемии и гиперкапнии (p_aO_2 снижалось до 5,6 кПа, в контроле - 11,5 кПа; p_aCO_2 возрастало до 5,9 кПа, в контроле - 4,3 кПа) и дистрофическим изменениям мышц диафрагмы, степень выраженности которых соответствовала тяжести ДН.

ДН является частым осложнением при прогрессировании ХОБЛ. Существует несколько способов, с помощью которых у экспериментальных животных воспроизводятся различные черты патогенеза ХОБЛ и эмфиземы как ее основной патологической особенности [2, 6-9]. Чаще всего используются методики, связанные с интратрахеальным введением протеолитических ферментов (папаина, свиной панкреатической эластазы, нейтрофильной эластазы человека) и ингаляцией агрессивных веществ с оксидантными свойствами, таких как сигаретный дым, диоксид серы, диоксид азота, озон и др. [10]. В НИИ пульмонологии модель ферментативной эмфиземы легких создавалась у собак путем двукратного (раз в неделю) интратрахеального распыления растительной протеиназы папаина (100 мг/кг массы тела) [11]. Спустя месяц морфологические изменения по типу панацинарной эмфиземы выявлялись в 80% легочной ткани, с преимущественной локализацией в нижних долях. Снижение эластической тяги легких сопровождалось коллапсом сегментарных бронхов, повышением положительного внутригрудного давления, компрессией альвеолярных капилляров и артериальной гипоксемией. В настоящее время разработано множество моделей эмфиземы у разных видов животных [2]. Мыши и крысы считаются наиболее подходящими для экспериментального исследования эмфиземы и ХОБЛ из-за большего, чем у других видов животных, сходства их генома с геномом человека и механизмов врожденного и адаптивного иммунитета [12, 13]. В последние годы предпочтение отдается мышинной модели эмфиземы, индуцированной сочетанным воздействием свиной панкреатической эластазы (две назальные инстилляции) и 60-дневной экспозиции сигаретного дыма [14].

Попытки создания индуцированной табачным дымом модели ХОБЛ у разных видов лабораторных животных предпринимались с середины прошлого века. Преимуществом этой модели является то, что триггером патологического процесса служит один из основных факторов риска развития ХОБЛ у человека. Модель позволяет воспроизвести воспалительную реакцию в легких, ремоделирование дыхательных путей и сосудов, эмфизему и характерные для ХОБЛ системные проявления [7, 15]. Для создания модели используются два вида воздействия - «через нос» или «на все тело» при помещении животных в экспозиционную камеру, заполненную сигаретным дымом. Несмотря на большое разнообразие дизайна экспериментов (дозы и режимы окуривания, эталонные или обычные сигареты и т.д.) и продолжительность экспозиции сигаретного дыма 5-6 мес и более, не удавалось добиться прогрессирования патологического процесса после прекращения «курения» и, более того, отмечалась регрессия структурных изменений [16, 17]. Для получения более тяжелой картины патологического процесса экспозиции табачного дыма дополняются интратрахеальным введением липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий. W. Wu et al. [18] в течение 90 дней подвергали крыс экспозициям сигаретным дымом (30 мин в день), а на 61-й и 74-й день с помощью микроинжектора закапывали в трахею 200 мкг липополисахарида. Крысы опытной группы отставали в росте от интактных особей, имели тяжелую дисфункцию легких, p_aO_2 снижалось до $68,5 \pm 5,9$ мм рт.ст., p_aCO_2 возрастало до $48,6 \pm 1,9$ мм рт.ст.

Использование 60-дневных прерывистых ингаляций диоксида азота - компонента сигаретного дыма и одного из основных загрязнителей атмосферного воздуха - в качестве триггера, вызывающего повреждение легких и запускающего воспалительный процесс, позволило воспроизвести у крыс характерные для ХОБЛ структурно-функциональные изменения [19]. Гиперплазия и гиперсекреция бокаловидных клеток, плоскоклеточная метаплазия эпителия бронхов, эмфизема и очаговый фиброз служили морфологическим субстратом для формирования бронхиальной обструкции. Адекватность модели подтверждена характерными для ХОБЛ признаками: повышенной экспрессией CD₃-лимфоцитов в стенке бронхов и легочной паренхиме, многократно увеличенной продукцией провоспалительного фактора некроза опухоли- α и трансформирующего ростового фактора- β , высокой концентрацией циркулирующих в крови патогенных иммунных комплексов. В отличие от воздействия табачного дыма, структурно-функциональные изменения сохранялись на протяжении полугода после окончания воздействия

диоксида азота, что свидетельствовало о хронической течи в сформировавшемся патологическом процессе. Удлинение экспозиционного периода до 90 дней сопровождалось ухудшением состояния животных (потерей аппетита, массы тела, цианозом слизистых) и снижением насыщения крови кислородом до 80% по результатам пульсоксиметрии.

Патологический процесс в дыхательных путях и легочной паренхиме, ведущий к развитию ДН, может быть инициирован воздействием неорганической или органической пыли, моделируя состояние, подобное пылевому или токсико-пылевому бронхиту. Повреждающими агентами являются пылевые частицы и содержащиеся в пыли токсичные химические компоненты. В НИИ пульмонологии для воспроизведения модели пылевого бронхита использовали однократное и трехкратное введение в трахею мелкодисперсной, многокомпонентной неорганической пыли производственного происхождения (10 мг/100 г массы тела) с размером частиц от 1 до 10 мкм [20]. Значительное количество пылевых частиц обнаруживалось в перибронхиальной и альвеолярной зонах. В ранние сроки после запыления преобладали язвенно-деструктивные повреждения бронхов и бронхиол с признаками бронхопневмонии, очаги дистелектаза, отмечалось раннее развитие гранулематозного процесса с формированием гранул инородных тел. К 30-му дню происходила хронизация воспалительного процесса: в бронхах развивался хронический катаральный бронхит с эпителизацией зон деструкции, перибронхит и умеренно выраженный периваскулярный склероз. Отмечалось формирование ретенционных бронхоэктазий, расширение бронхиол, острое вздутие альвеол. Наблюдался процесс очищения легочной ткани от пылевых частиц при участии альвеолярных и интерстициальных макрофагов, что сопровождалось выбросом большого количества активных форм кислорода, определяемых с помощью люминол-зависимой хемилюминесценции. Однако через 3 и 6 мес, несмотря на очищение легочной ткани от пылевых частиц, признаки хронического бронхита с преобладанием лимфоидной инфильтрации и перестройки поверхностного эпителия прогрессировали: отмечались гиперплазия бокаловидных клеток, очаговая атрофия эпителия, встречались мелкие поверхностные эрозии и участки перибронхиального склероза. Изменения легочной паренхимы происходили по типу центриацинарной эмфиземы. По прошествии года сохранялись нерегулярные участки с мелкими пылевыми частицами и единичными макрофагальными гранулемами; формировались атрофический бронхит, перибронхиальный и периваскулярный склероз и центриацинарная эмфизема. Трехкратное введение полиметаллической пыли с месячным интервалом между запылениями значительно утяжеляло течение патологического процесса. Животные становились вялыми, малоподвижными, теряли в весе, отказывались от корма, наблюдался цианоз слизистых носа, ушных раковин, межпальцевых складок. Животные погибали, имея симптомы ДН. Проявлением тяжелой ДН, сопровождающейся нарушением внешнего дыхания и гипоксией, является респираторный дистресс-синдром, в основе которого лежат повреждения легочных структур, вызывающие несостоятельность транспортировки кислорода в легкие. Для имитации изменений респираторного дистресс-синдрома широко используется экспериментальная модель, индуцированная распылением бактериального липополисахарида в трахеобронхиальном дереве [21]. Начиная с первых часов и на протяжении 5 нед отмечалось интенсивное воспаление с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, отложение коллагена в альвеолярных перегородках, снижение податливости легочной ткани и выраженное затруднение дыхания. В НИИ пульмонологии для воспроизведения модели сурфактант-дефицитного синдрома дыхательных расстройств у собак использовался метод тотального бронхоальвеолярного лаважа [22]. Животным обеспечили управляемое дыхание (искусственную вентиляцию легких). Объем вводимого в легкие физиологического раствора (36-37 °С) примерно равнялся величине дыхательного объема. Раствор вводился с помощью шприца через интубационную трубку, из легких раствор удалялся самотеком, оставшаяся жидкость отсасывалась шприцем. Выполнялись 8-10 последовательных пассажей лаважа. Общее количество раствора, используемого для лаважа, определялось из расчета 400 мл/кг массы тела. Исползованная модификация тотального бронхоальвеолярного лаважа гарантировала 90% удаление сурфактанта из легких и приводила к развитию клинических и рентгенологических признаков синдрома дыхательных расстройств [22]. После завершения процедуры тотального лаважа животных переводили на самостоятельное дыхание. На протяжении 7 дней наблюдения у животных отмечалась одышка не только при незначительной физической активности, но и в покое. На рентгенограммах грудной клетки

обнаруживались очаговые и сливные ателектазы. Напряжение кислорода в артериальной крови в первый день после тотального лаважа составляло в среднем около 30 мм рт.ст., на 7-й день - 55-60 мм рт.ст. Модель сурфактант-дефицитного синдрома дыхательных расстройств использовалась для оценки эффективности разрабатываемых отечественных препаратов сурфактанта [22].

Тяжелая ДН является исходом многих интерстициальных заболеваний легких, характеризующихся прогрессирующим пневмофиброзом. Легочный фиброз может быть следствием острого повреждения участка легких и инициированной этим повреждением воспалительной реакции. Классическим примером фибро-зирующего процесса в легких служит модель блеомицинового пневмофиброза, широко используемая в лабораториях всего мира благодаря возможности воспроизводить многие аспекты интерстициального легочного фиброза, хорошей воспроизводимости и относительной простоте индукции [23-25]. В основе механизма цитотоксичности лежит способность блеомицина быстро проникать в клетки и связывать одновременно ион железа и молекулу ДНК на двух различных участках своей молекулы с образованием активного комплекса «Fe(2+) - блеомицин - ДНК». В присутствии кислорода железо, входящее в комплекс с блеомицином, постоянно меняет свою валентность, тем самым запускается цепная реакция образования свободных радикалов (супероксидных анионов и гидроксильных радикалов), участвующих в повреждении структур легочной ткани. Пневмотоксичность блеомицина обусловлена отсутствием в легочной ткани фермента - цитозольной аминопептидазы, которая гидролизует β -аминоаланиновую половину молекулы блеомицина и приводит к образованию метаболита, не способного связывать ионы железа.

Для индукции модели легочного фиброза крысам через прокол наружной стенки трахеи с помощью шприца вводили раствор блеомицин гидрохлорида из расчета 1 мг/100 г массы тела в 0,3 мл стерильного физиологического раствора. Процедуру повторяли трижды с интервалом в 14 дней [26]. Через месяц после трехкратного введения блеомицина в легочной ткани формировалась картина распространенного диффузного интерстициального фиброза с участками «микрокистозного легкого». Увеличивалось содержание соединительной ткани, которая изобиловала беспорядочно расположенными коллагеновыми волокнами. В микрокистах, выстланных уплощенным или кубическим эпителием, присутствовали десквамированный эпителий, лейкоциты, макрофаги, серозная жидкость с кислыми и нейтральными мукополисахаридами. Обнаруживались участки слущенного эпителия с обнажением базальной мембраны. Вокруг мелких бронхов и сосудов выявлялись зоны полиморфноклеточной инфильтрации, в периферических зонах легких - участки иррегулярной эмфиземы и буллы. До 30% пула альвеолярных макрофагов составляли измененные клетки, нагруженные гетерофагосомами с фрагментами сурфактанта, липидными каплями и кристаллами холестерина, что свидетельствовало о выраженной деструкции альвеолярного эпителия и сурфактантной выстилки и подтверждалось морфологическими исследованиями. Значительно снижался легочный комплаенс, возрастал желудочковый индекс за счет выраженной гипертрофии правого желудочка сердца, что расценивалось как следствие повышения давления в легочной артерии. На 20-30-й день после третьего введения блеомицина у животных отмечались симптомы нарастающей ДН: цианоз слизистых и кожных покровов, напряжение межреберных мышц, тахипноэ, истощение. Показатель летальности составлял 70%. Описанная модель блеомицин-индуцированного легочного фиброза служила методической основой для исследования патогенеза фибро-зирующего процесса в легких и оценки эффективности потенциальных модуляторов фиброгенеза, способных затормозить процесс фиброобразования, таких как регуляторные пептиды, сурфактант-подобные препараты, антиоксиданты и противовоспалительные антицитокины [27].

Экспериментальное моделирование патологических процессов, в частности имитирующих формирование и прогрессирование респираторных заболеваний, осложняющихся развитием ХДН, остается востребованным методом исследования. Несмотря на известные ограничения, воспроизведение обструктивных и рестриктивных нарушений легких в эксперименте на животных в сочетании с современными клеточно-молекулярными методами открывает огромные возможности для исследования механизмов патогенеза, поиска специфических диагностических биомаркеров и терапевтических «мишеней», усовершенствования тактики лечения, разработки новых лечебно-профилактических направлений. В настоящее время все более востребованным становится метод

моделирования для исследования терапевтической эффективности и безопасности новых средств и способов лечения заболеваний легких, а также при проведении доклинических исследований новых фармакологических препаратов.

Список литературы

1. Ito J.T., Lourenco J.D., Righetti R.F. et al. Extracellular matrix component remodeling in respiratory diseases: what has been found in clinical and experimental studies? // Cells. 2019. Vol. 8, N 4. pii E342. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8040342>
2. Liang G.B., He Z.H. Animal models of emphysema // Chin. Med. J. (Engl.). 2019. Vol. 132, N 20. P. 2465-2475. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000469>
3. Лебедева Е.С., Данилов Л.Н., Егурнов Н.И. Особенности реакций легочной гемодинамики в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1987. № 1. С. 52-56.
4. Путов Н.В., Данилов Л.Н., Аганезов С.А. и др. Экспираторный коллапс трахеи в эксперименте. Хирургический способ создания модели экспираторного коллапса трахеи // Грудная хирургия. 1979. № 5. С. 54-55.
5. Уразова Г.Е., Красавина Н.П. Влияние дыхательной недостаточности на морфофункциональное состояние диафрагмы и возможность ее коррекции // Экология человека. 2006. № 5. С. 57-59.
6. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Коцюрбий Е.А. и др. Экспериментальное моделирование хронической обструктивной болезни легких с табакокурением и проявления сосудистой дисфункции // Бюллетень СО РАМН. 2009. № 1 (135). С. 60-65.
7. Сафьянова Н.В., Чухловин А.Б., Шапорова Н.Л. и др. Возможности создания экспериментальной модели для изучения влияния табакокурения на β -адренорецепторы и М-холинорецепторы сосудов и бронхов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013. Т. 12, № 2. С. 64-73.
8. Ghorani V., Boskabady M.H., Khazdair M.R., Kianmehr M. Experimental animal models for COPD: a methodological review // Tob. Induc. Dis. 2017. Vol. 15. P. 25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12971-017-0130-2>
9. Jones B., Donovan C., Liu G. et al. Animal models of COPD: What do they tell us? // Respirology. 2017. Vol. 22, N 1. P. 21-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.12908>
10. Fricker M., Deane A., Hansbro P.M. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease // Expert Opin. Drug Discov. 2014. Vol. 9, N 6. P. 629-645. DOI: <https://doi.org/10.1517/17460441.2014.909805>
11. Путов Н.В., Данилов Л.Н., Клемент Р.Ф. и др. Особенности аэродинамики и кровообращения в легких при папиновой эмфиземе у собак // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1980. № 4. С. 40-44.
12. Pennisi E. Genomics. Sequence tells mouse, human genome secrets // Science. 2002. Vol. 298, N 5600. P. 1863-1865. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.298.5600.1863>
13. Canning B.J. Modeling asthma and COPD in animals: a pointless exercise? // Curr. Opin. Pharmacol. 2003. Vol. 3, N 3. P. 244-250. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1471-4892\(03\)00045-6](https://doi.org/10.1016/s1471-4892(03)00045-6)
14. Rodrigues R., Olivo C.R., Lourenco J.D. et al. A murine model of elastase and cigarette smoke-induced emphysema // J. Bras. Pneumol. 2017. Vol. 43, N 2. P. 95-100. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000179>
15. Reszyńska K., Tharkar P., Kim S.Y. et al. Animal models of smoke inhalation injury and related acute and chronic lung diseases // Adv. Drug Deliv. Rev. 2018. Vol. 123. P. 107-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.10.005>

16. Churg A., Sin D.D., Wright J.L. Everything prevents emphysema: are animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease any use? // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011. Vol. 45, N 6. P. 1111-1115. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0087PS>
17. Lopes F.D., Toledo A.C., Olivo C.R. et al. A comparative study of extracellular matrix remodeling in two murine models of emphysema // *Histol. Histopathol.* 2013. Vol. 28, N 2. P. 269-276. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-28.269>
18. Wu W., Chen X., Liu X. et al. Heliox-driven nebulization has a positive effect on the lung function in lipopolysaccharide-induced chronic obstructive pulmonary disease rat model // *Med. Sci. Monit.* 2016. Vol. 22. P. 4100-4106. DOI: <https://doi.org/10.12659/msm.896736>
19. Lebedeva E.S., Kuzubova N.A., Danilov L.N. et al. Experimental modelling of chronic obstructive pulmonary disease // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. Vol. 152, N 5. P. 659-663. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1601-3>
20. Двораковская И.В., Данилов Л.Н., Лисочкин Б.Г. и др. Морфогенез экспериментального пылевого бронхита // *Пульмонология.* 2001. Т. 11, № 2. С. 45-50.
21. Oliveira V.R., Uriarte J.J., Falcones B. et al. Escherichia coli lipopolysaccharide induces alveolar epithelial cell stiffening // *J. Biomech.* 2019. Vol. 83. P. 315-318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.11.034>
22. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1998. Т. 126, № 10. С. 455-458.
23. Srour N., Thébaud B. Mesenchymal stromal cells in animal bleomycin pulmonary fibrosis models: a systematic review // *Stem Cells Transl. Med.* 2015. Vol. 4, N 12. P. 1500-1510. DOI: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0121>
24. Liu T., De Los Santos F.G., Phan S.H. The bleomycin model of pulmonary fibrosis // *Methods Mol. Biol.* 2017. Vol. 1627. P. 27-42. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7113-8_2
25. Kseibati M.O., Shehatou G.S.G., Sharawy M.H. et al. Nicorandil ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats through modulating eNOS, iNOS, TXNIP and HIF-1 α levels // *Life Sci.* 2020. Vol. 246. Article ID 117423. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117423>
26. Лебедева Е.С., Двораковская И.В., Кузубова Н.А., Титова О.Н. Модификация пула альвеолярных макрофагов под влиянием пептидной терапии на модели блеомицинового фиброза // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2015. Т. 101, № 12. С. 1395-1403.
27. Данилов Л.Н., Лебедева Е.С., Илькович М.М., Двораковская И.В. Модулирование процесса фиброобразования легких с помощью патогенетической терапии // *Болезни органов дыхания.* 2006. Т. 2, № 1. С. 43-49.

Глава 3. Клеточно-молекулярный механизм адаптации к патологической гипоксии

При многих патологических состояниях, в частности при хронических воспалительных заболеваниях легких, легочном фиброзе, ХДН и др., нарушается баланс между потребностью клеток в кислороде и объемом его доставки, что осложняет течение заболеваний и часто является потенцирующим фактором их прогрессирования. Дефицит кислорода, конечного акцептора электронов в митохондриальной электронтранспортной дыхательной цепи, приводит к тому, что подавляется биоэнергетическая функция митохондрий, снижается продукция макроэргических молекул аденозинтрифосфата (АТФ) и нарушается обеспечение энергией многочисленных физиологических процессов. Микроокружение в участках воспаления часто приобретает гипоксический характер (так называемая воспалительная гипоксия) [1-4]. В очагах воспаления потребление кислорода возрастает из-за высокой метаболической потребности мигрирующих воспалительных клеток (нейтрофилов, моноцитов), локальной клеточной пролиферации и активации экспрессии множества оксигеназ [3]. Патологическая гипоксия может стимулировать дисфункцию ткани и развитие заболевания посредством дисрегуляции иммунных клеток [5, 6]. Недавно стало ясно, что гипоксия не просто является следствием воспаления, а может активно воздействовать на воспалительные процессы посредством регуляции чувствительных к кислороду сигнальных путей в иммунных клетках многих подтипов [6, 7].

Основным регулятором клеточного ответа на дефицит кислорода считается семейство HIF [5, 8-10]. Благодаря открытию HIF-опосредованного молекулярного механизма клеточной адаптации к недостатку кислорода три исследователя (Кейлин У., Семенц Г., Ретклифф П.) были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины за 2019 г. Формирование долгосрочной адаптации к недостаточному снабжению клеток кислородом генетически детерминировано и сопряжено с экспрессией специфического белкового фактора HIF, который выполняет функцию активатора транскрипции и ключевого регулятора различных клеточных и системных ответов на гипоксию [11].

HIF представляет собой гетеродимерный ДНК-связывающий транскрипционный фактор, состоящий из лабильной субъединицы HIF α и стабильно экспрессируемой субъединицы HIF-1 β , также известной как ядерный транслокатор арильных углеводородных рецепторов (ARNT). HIF представлен в клетках всех типов. Субъединица HIF-1 β /ARNT участвует в ряде процессов, не связанных с гипоксией, тогда как α -субъединица является гипоксически регулируемым компонентом. При нормоксии HIF α в небольшом количестве обнаруживается в цитоплазме, но при гипоксии ее содержание резко возрастает и определяется исключительно в ядре. Идентифицированы три изоформы субъединицы HIF α (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α), различающиеся по наборам генов-мишеней и функциям в клетке [12, 13]. Роль недавно обнаруженной изоформы HIF-3 α в клеточном ответе на гипоксию пока не ясна [14, 15]. Регуляция экспрессии HIF-3 α при гипоксии является сложной, включает несколько вариантов сплайсинга РНК, которые могут функционировать в качестве ингибиторов взаимодействия HIF α и HIF-1 β или активировать гены-мишени, опосредующие как гипоксия-зависимые, так и гипоксия-независимые функции [7].

Кислород-зависимая регуляция субъединицы HIF α происходит на посттранскрипционном уровне и опосредуется семейством диоксигеназ (HIF-гидроксилазы), которое включает три пролилгидроксилазы (PHD1, -2, -3) и аспарагин-гидроксилазу, фактор, ингибирующий HIF (FIH) [9, 16, 17]. В условиях нормоксии, когда снабжение клеток кислородом превышает потребность, пролилгидроксилазы гидроксилируют HIF на остатках проли-на и направляют его на опосредованное убиквитин-Е3-лигазой фон Гиппеля-Линдау (pVHL) убиквитинирование с последующей протеасомной деградацией (рис. 3.1). Ген, кодирующий белок VHL, входит в число важнейших генов - супрессоров опухолей. Помимо убиквитинирования, pVHL может блокировать HIF, привлекая к нему белки-репрессоры, препятствующие активации транскрипции генов-мишеней [18]. Еще один механизм подавления HIF обеспечивается фактором, ингибирующим HIF, который гидроксилирует HIF α по остатку аспарагина, препятствуя взаимодействию HIF α с белками - коактиваторами транскрипции (CBP и p300), вследствие чего заметно снижается уровень

активации транскрипции генов-мишеней [6, 16]. Недавние исследования показали, что стабильность HIF может также контролироваться путем лизосомальной деградации независимо от кислорода [19-21].

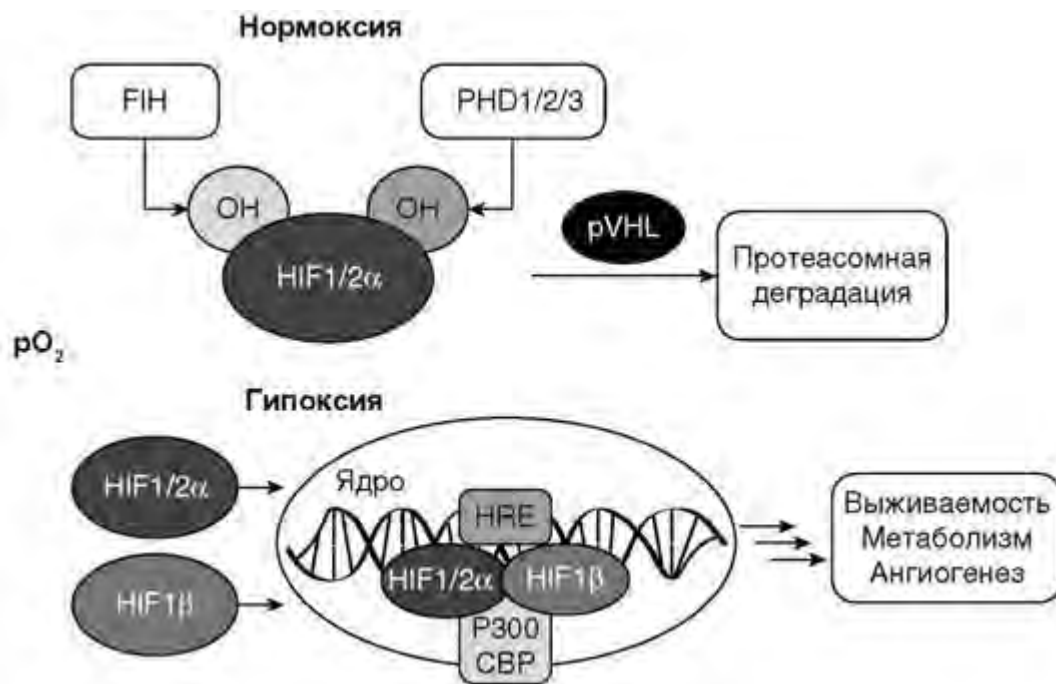


Рис. 3.1. Регуляция HIF-сигнального пути. PHD1, -2, -3 - пролилгидроксилазы 1, 2, 3; pVHL - фон Гиппеля-Линдау; FIH - фактор, ингибирующий HIF, гипоксия-индуцируемый фактор; HRE - гипоксия-отвечающий элемент; CBP и p300 - белки-коактиваторы транскрипции; ОН - гидроксильная группа [22]

Большая часть клеточного потребления кислорода при нормоксии происходит в митохондриях во время генерации молекул АТФ посредством окислительного фосфорилирования, но имеется некоторый запас немитохондриального кислорода, от наличия которого и зависит деградация субъединиц HIF α [23]. Реакции гидроксилирования происходят при непосредственном участии молекулярного кислорода, а также требуется присутствие ионов железа (Fe^{2+}) и α -кетоглутарата. При недостатке любого из этих компонентов реакция гидроксилирования становится невозможной, взаимодействие HIF α с белком - супрессором опухолей фон Гиппеля-Линдау (pVHL) прекращается, что приводит к увеличению содержания белка HIF α .

Полноценный клеточный ответ на гипоксию развивается при снижении напряжения кислорода примерно на 1% от нормы и ниже. При этих значениях pO_2 и отсутствии немитохондриального кислорода HIF-гидроксилазы теряют свою активность, что приводит к стабилизации субъединиц HIF α и образованию стабильных димеров HIF в результате соединения с HIF-1 β в ядре. Описаны две основные транскрипционно активные изоформы димеров HIF (HIF1 и HIF2), которые содержат наряду с субъединицей HIF-1 β либо субъединицу HIF-1 α , либо HIF-2 α и имеют различные, но во многом перекрывающиеся наборы экспрессируемых генов-мишеней [24]. HIF1 экспрессируется повсеместно, тогда как HIF2 демонстрирует более тканеспецифичные паттерны экспрессии. Образовавшиеся димеры HIF связываются с белками - коактиваторами транскрипции CBP/p300, инициируя формирование функционально активного транскрипционного комплекса [6, 16]. После сборки комплекс HIF связывается с HRE генома - пентануклеотидной последовательностью ДНК (5'-RCGTG-3'), которая присутствует в энхансерах и/или промоторах генов-мишеней. Таким образом, стабилизация HIF α является начальным этапом запуска канонического пути HIF и позволяет клетке осуществлять транскрипционную программу, регулируя «гипоксические» гены, участвующие в гипоксическом сигналинге [16, 25, 26]. Изменения в нуклеотидной последовательности или экспрессии HIF-1 α связаны с развитием ряда заболеваний, что обуславливает возрастающий интерес к гену HIF-1 α [27]. Исследование полиморфизмов гена HIF-

7а может способствовать более точной диагностике заболеваний и определению терапевтических мишеней.

Исследованиями последних лет установлено, что HIF, индуцируя транскрипцию более чем 300 генов, являются центральными регуляторами многих врожденных и адаптивных иммунологических функций, включая ангиогенез, пролиферацию, миграцию, регенерацию, презентацию антигенов, продукцию цитокинов и антимикробных пептидов, фагоцитоз, аутофагию и апоптоз, клеточное метаболическое перепрограммирование [9, 22, 28, 29]. HIF1 способствует гликолизу и подавляет окислительное фосфорилирование; HIF1 и HIF2 стимулируют сосудистый эндо-телиальный фактор роста VEGF и выживаемость клеток [6, 30], усиливают экспрессию и транскрипцию эндотелина-1 и ангио-тензин-превращающего фермента [31]. Протеомный анализ выявил происходящие под влиянием гипоксии изменения белков в сравнении с изменениями генов [32]. Идентифицированные белки оказались как известными, так и неописанными мишенями HIF, что предполагает существование, помимо канонического сигнального пути HIF, различных механизмов, с помощью которых стабилизированные изоформы HIF могут влиять на активность других сигнальных путей, независимых от гете-родимера HIF. Было установлено, что неканонический сигнальный путь HIF участвует в регуляции сигнальных каскадов Notch, с-Мус и p53 [7]. Сложные взаимоотношения существуют между HIF-сигналингом и АМФ-активированной протеинкиназой, также реагирующей на энергетические стрессы, обусловленные гипоксией [33]. Обнаружены не зависящие от уровня кислорода механизмы индукции HIF [34]. Они включают в себя увеличенную трансляцию посредством рапамицин (mTOR)-зависимого механизма и повышенную транскрипцию, опосредованную сигнальным активатором транскрипции 3 [13].

ПЕРЕКРЕСТ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ HIF И NFKB

В последние несколько лет доказано участие HIF в воспалительной реакции. Воспаленная слизистая бронхов представляет собой гипоксическую среду, для которой характерно увеличение экспрессии HIF-1α [35, 36]. Активация HIF-1α подавляет врожденные иммунные механизмы защиты, присущие клеткам бронхоальвеолярного эпителия [37], усиливает апоптоз альвеолоцитов 2-го типа, препятствуя заживлению эпителия после повреждения, изменяет профиль генной экспрессии альвеолоцитов 2-го типа и угнетает экспрессию сурфактантных протеинов [38]. Многочисленные исследования показали, что HIF-1α индуцируется в ответ на инфекцию различных патогенов и у иммунных клеток нескольких типов [13, 39]. HIF способен напрямую индуцировать ряд провоспалительных цитокинов и хемокинов. Тесное, перекрестное взаимодействие существует между HIF-сигналингом и сигнальной системой ядерного транскрипционного фактора κB (NF-κB), одного из основных регуляторов воспаления и иммунных реакций (рис. 3.2) [6, 34, 40, 41]. Эти сигнальные пути имеют общие стимулы, общие регуляторы и гены-мишени [7, 42, 43]. Проллилгидроксилазы, которые регулируют HIF, также обеспечивают чувствительность к гипоксии сигнального пути NF-κB посредством кислород-зависимого гидроксилирования его ключевых компонентов, в частности киназы IκB (IKK) [44-46]. Повышенная каноническая активность NF-κB, которая вызывается цитокинами или бактериальными лигандами (например, липополисахаридом), способствует транскрипции мРНК HIF-1α, стимулируя тем самым активность HIF в условиях хронического воспаления [6]. Исследования *in vitro* показали, что HIF-1α активирует NF-κB, который, в свою очередь, контролирует транскрипцию HIF-1α из генома. Активация HIF-1α может происходить одновременно с ингибированием NF-κB [6, 43]. Гипоксическая активация NF-κB опосредована киназой IκB и TGFβ-активированной киназой (TAK1). Киназный комплекс фосфорилирует ингибитор IκB, что приводит к его деградации и высвобождению/транслокации димеров NF-κB в ядро. HIF-ингибирующие факторы способны снижать активность воспалительной IKK и подавлять воспаление [1]. Истощение HIF-1α в клетках млекопитающих приводит к увеличению транскрипционной активности NF-κB при участии комплекса IKK-TAK1 и циклин-зависимой протеинкиназы 6 [43].

Таким образом, HIF-1α предотвращает чрезмерную активацию NF-κB-провоспалительных реакций, способных оказать повреждающее действие на ткани. Также показано, что NF-κB является прямым модулятором экспрессии HIF-1α при воспалении и гипоксии [47].



Рис. 3.2. Схема перекрестного взаимодействия сигнальных систем ядерного транскрипционного фактора κB (NF-κB) и гипоксия-индуцируемого фактора HIF в иммунном ответе [34]

Гипоксическая среда, характерная для очага воспаления из-за усиленного потребления кислорода иммунными клетками, вызывает повышенную стабилизацию белка HIF-1α за счет снижения активности пролилгидроксилазы. В легких нейтрофилы (их выживаемость увеличивается при гипоксии) способствуют гипоксии, поскольку этим клеткам требуется высокий уровень кислорода для поддержки оксидативного взрыва, важного компонента эндогенной антимикробной защиты. После активации HIF экспрессия генов врожденного иммунного ответа, содержащих в своих промоторах чувствительные к гипоксии элементы, увеличивается, достигая максимальной индукции посредством активации NF-κB вследствие прямого контакта с патогеном. Это дополнительно усиливает транскрипцию HIF-1α и усиливает защитную реакцию организма. Фактически активность HIF способствует запуску иммунного ответа - высвобождению провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов, стимуляции фагоцитоза, увеличению продолжительности жизни фагоцитов путем ингибирования апоптоза и активации продукции оксида азота, который, в свою очередь, препятствует деградации HIF [34].

Примером перекреста сигнальных путей HIF и NF-κB может служить их взаимодействие при ХОБЛ, для которой характерно персистирующее воспаление [48]. На модели ХОБЛ, созданной у крыс, блокирование транскрипционной активности NF-κB путем ингибирования IKK с помощью целекоксиба (селективного ингибитора циклооксигеназы 2) сопровождалось снижением экспрессии NF-κB-регулируемых генов, к числу которых относится HIF-1α, о чем свидетельствовало уменьшение содержания белка HIF-1α в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [49]. Возможный механизм торможения HIF-сигнального пути представлен на рис. 3.3.



Рис. 3.3. Возможный механизм подавления HIF-сигналинга [49]: HIF - гипоксия-индуцируемый фактор (пояснения - в тексте)

В цитоплазме NF-κB находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκBα. Под влиянием воспалительного стимула происходит фосфорилирование IκBα специфической ИКК с последующей деградацией ингибиторного белка убиквитин-протеасомной системой. Свободный NF-κB поступает в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов, в данном случае - HIF-1α и COX-2. Ингибирование IκB-киназы (-), опосредованное целекоксибом, блокирует транскрипционную активность NF-κB и последующую экспрессию генов и продукцию белков HIF-1α и COX-2.

Следствием ингибирования активности гипоксийного сигналинга было снижение содержания провоспалительного цитокина интерлейкина-17 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления и восстановление структуры бронхоальвеолярного эпителия и его функциональной активности [49]. Результаты исследования подтвердили существование функциональной связи HIF-1α- и NF-κB-сигнальных каскадов, обеспечивающих интеграцию воспалительных и гипоксических регуляторных механизмов в патогенезе заболеваний дыхательных путей, что может стать основой для нового подхода к патогенетическому лечению ХОБЛ. Крайне сложное перекрестное взаимодействие двух важнейших сигнальных систем представляет значительные трудности для изучения, но очень важно для определения механизмов этого взаимодействия при заболеваниях, когда гипоксическое воспаление является преобладающим фактором, а также для разработки новых терапевтических стратегий.

HIF - ОСНОВНОЙ РЕГУЛЯТОР МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК

Основной механизм, с помощью которого HIF регулирует эф-факторную функцию иммунных клеток, а следовательно, влияет на развитие воспаления, заключается в контроле клеточного метаболизма, который является объектом активных исследований [22, 50-52]. Доступность кислорода, которая регулирует активность HIF, оказывает существенное влияние на функцию иммунных клеток. Мигрируя в очаги воспаления из сосудистого русла, иммунные клетки оказываются в гипоксическом микроокружении и должны соответствующим образом адаптироваться. Еще на начальном этапе исследований G.L. Semenza et al. [53] показали, что HIF увеличивает скорость гликолиза за счет транскрипционного усиления экспрессии гликолитического

гена. Только HIF-1 α регулирует индукцию гликолитических ферментов, необходимых для пролиферации и выживания клеток при гипоксическом стрессе [54]. Повышенная скорость гликолиза, в свою очередь, связана с активацией иммунных клеток ряда типов, например макрофагов, дендритных клеток, Т- и В-клеток [51]. Функция иммунных клеток может изменяться посредством воздействия HIF на другие метаболические пути, включая цикл трикарбоновых кислот, синтез и окисление жирных кислот, пентозофосфатный путь, метаболизм аминокислот [52]. Вместе с тем продукты воспаления, которые включают цитокины, хемокины, активные формы кислорода, оксид азота и др., влияют на активность HIF сигнального пути. Следовательно, тесный и сложный уровень связи метаболического и иммунного путей определяет функцию иммунных клеток, и HIF является неотъемлемой частью этого процесса [55].

Гипоксия является общей чертой микросреды физиологических и патологических иммунологических ниш [6]. При физиологической гипоксии HIF способствует гомеостазу врожденных и адаптивных иммунных клеток, тогда как при патологической гипоксии передача сигналов HIF может вызывать повреждение тканей и дисфункцию иммунных клеток [6]. HIF оказывает специфическое влияние на экспрессию генов иммунных клеток различных типов и присущую им эффекторную функцию [4, 5]. В нейтрофилах HIF играет ключевую роль в регуляции продолжительности жизни, продукции антимикробных пептидов и апоптозе [56, 57]. Активация HIF сигнального пути в нейтрофилах мыши и человека увеличивает их выживаемость, экспрессию β_2 -интегрина, продукцию антимикробных пептидов и экспрессию ключевых гликолитических ферментов [51, 56, 57]. Отсутствие HIF-1 α в нейтрофилах ингибирует генерацию АТФ, что приводит к ухудшению воспалительного ответа из-за уменьшения агрегации и подвижности нейтрофилов, снижает их способность проникать в ткани и убивать бактерии.

Макрофаги являются ключевыми эффекторами врожденного иммунного ответа. Макрофаги фенотипа M1 играют важную роль в первой линии защиты от бактериальных инфекций и продуцируют большое количество оксида азота (NO) под действием индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS). Для получения энергии макрофаги M1 используют HIF-1 α -контролируемый гликолиз [58]. Макрофаги фенотипа M2 принимают участие в заживлении ран, восстановлении тканей и регенерации. Они активируются IL-4 и IL-13 и обладают противовоспалительными и проангиогенными функциями. HIF-сигналинг принадлежит важная роль в регуляции поляризации макрофагов (M1 и M2) [57, 59]. Делеция гена *HIF-1 α* нарушает выработку АТФ, что отрицательно влияет на выживаемость, инвазию, подвижность, агрегацию и бактерицидную активность макрофагов [57]. Показано, что HIF-1 α усиливает миграцию макрофагов в очаг заражения, увеличивая экспрессию рецептора хемокина CXCR4 и уменьшая экспрессию рецептора хемокина CCR5 [22]. Мишенью HIF-1 α является IL-8. Увеличение секреции этого цитокина альвеолярными макрофагами рассматривается как фактор риска быстрого развития острого респираторного дистресс-синдрома [60].

Дендритные клетки служат связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, и роль HIF-изоформ в них хорошо изучена [61]. Активация сигнального пути HIF влияет на несколько функций дендритных клеток, включая выживание, дифференцировку, созревание, миграцию и представление антигена [62, 63]. HIF являются важными регуляторами синтеза интерферона- γ (IFN- γ), а также продукции IL-22 и IL-10 в дендритных клетках человека и мыши [22]. В условиях гипоксического микроокружения в дендритных клетках усиливается экспрессия рецепторов хемокинов, привлекающих нейтрофилы (CXCR2, CXCR3, CCR5 и CXCL8) [64]. При активации дендритных клеток бактериальным липополисахаридом в условиях нормоксии продуцируется большее количество HIF-1 α , чем при гипоксии. Современные данные свидетельствуют о том, что HIF-опосредованное метаболическое перепрограммирование участвует в активации, дифференцировке, пролиферации и апоптозе дендритных клеток [22].

Основная функция Т-лимфоцитов - контроль адаптивного иммунного ответа на различные патогены. HIF-1 α играет решающую роль в регуляции выживания в Т-клетках человека, что затем было подтверждено на мышинных моделях с нокаутами HIF-1 α и pVHL [65]. HIF-1 α -сигналинг контролирует метаболическое перепрограммирование, дифференцировку и функцию регуляторных (Treg)-клеток [66], а также баланс Th17/ Treg-клеток, имеющий значение для патогенеза аутоиммунных заболеваний [67]. HIF осуществляет функцию регуляции выживания,

дифференцировки, пролиферации и противоопухолевой способности CD⁸⁺-Т-клеток человека и мыши [68]. В покое Т-клетки для получения энергии используют окислительное фосфорилирование, а при активации переключаются на аэробный гликолиз и катаболизм глутамина. Активация HIF-1 α в CD⁸⁺-Т-клетках способствует гликолитическому метаболизму, который необходим для эффекторной функции и генерации популяции CD⁸⁺-Т-клеток с противоопухолевой активностью [68]. Гликолитический метаболизм в CD⁸⁺-Т-клетках, вызванный условным нокаутом гена *VHL*, способствует ускоренной дифференцировке клеток памяти CD⁸⁺ против вирусной инфекции и поддерживает образование долгоживущих эффекторных CD⁸⁺-Т-клеток памяти [69]. В исследовании A. Palazon et al. [70] гипоксия и сигнальный путь HIF влияли на инфильтрацию опухоли цитотоксическими Т-клетками, а делеция гена *HIF-1a* приводила к уменьшению инфильтрации и снижению киллинга опухолевых клеток.

В-клетки, помимо выработки высокоаффинных антител, высвобождают цитокины широкого спектра (IL-35, TGF- β , IL-10) и участвуют в иммуномодулирующих реакциях [71]. В условиях гипоксии сигнальная система HIF усиливает гликолитический метаболизм в В-клетках, что влияет на развитие, пролиферацию В-клеток, апоптоз и выработку антител [71]. Отсутствие HIF-1 α в лимфоидных тканях химерных мышей приводит к остановке клеточного цикла в В-клетках. HIF-1 α экспрессирует калиевые каналы TASK-2 в В-клетках, которые необходимы для многих функций этих клеток, таких как пролиферация, выживание и продукция цитокинов [22].

Стабилизация HIF-1 α играет существенную роль в выживании и функционировании эозинофилов и тучных клеток [72]. Активация сигнального пути HIF-1 α индуцирует синтез про-воспалительных цитокинов IL-8 и TNF α тучными клетками после стимуляции лигандами Toll-подобных рецепторов и экспрессию гена гистидиндекарбоксилазы, катализируя образование гистамина [73]. Показано, что активация HIF-1 в тучных клетках бронхиального эпителия стимулирует экспрессию VEGF, приводя к повышенной проницаемости сосудов, экс-травазации белка в альвеолярное пространство и отеку дыхательных путей [73]. Контролируемый HIF-сигнальной системой гликолиз является основным источником продукции АТФ в гранулоцитах. HIF-1 α играет ключевую роль в поддержании IgE-опосредованных воспалительных реакций базофилов, регулируя высвобождение IL-4 и проангиогенного VEGF и поддерживая базофильную активность в течение длительных периодов воспаления [74, 75]. Недавние исследования выявили связь между HIF и образованием внеклеточных ловушек тучных клеток и нейтрофилов, обеспечивающих антимикробную защиту [76, 77]. HIF-1 α и HIF-2 α участвуют в хемотаксисе эозинофилов, что определяет место HIF-сигналинга в патогенезе бронхиальной астмы [78].

Регуляторный эффект HIF на адаптивный иммунитет и воспаление зависит от природы гипоксического стимула и типов иммунных клеток, присутствующих в микроокружении [6]. Степень гипоксии определяет уровень активации HIF в клетках. Подобно всем другим факторам транскрипции степень активации HIF в данном типе клеток будет определять влияние на экспрессию генов и, следовательно, на эффекторную функцию иммунных клеток. В очагах хронического воспаления кислородный градиент меняется хаотично, что может привести к непредсказуемой регуляции чувствительных к кислороду транскрипционных путей, таких как путь HIF [79]. Нестабильный характер гипоксии может способствовать усилению воспалительных реакций по сравнению с устойчивой гипоксией [80, 81]. Таким образом, пространственная и временная природа гипоксического стимула в конкретной нише может определять степень активации HIF и, следовательно, характер модулирующего воздействия на функцию иммунных клеток.

На профиль ответа HIF-сигналинга выраженное модулирующее влияние может оказывать специфический паттерн цитокинов и продуктов метаболизма [например, сукцинат, 2-оксоглутарата (2-OG) и 2-гидроксиглутарата], присутствующих в зоне воспаления или инфекции [52, 55, 68, 82, 83]. Бактериальные лиганды, такие как липополисахарид, обнаруживаются Toll-подобными рецепторами и регулируют экспрессию HIF на уровне мРНК через путь NF- κ B [6, 84].

Регуляция HIF может быть опосредована митохондриями, поскольку показано, что активные формы кислорода (АФК), продуцируемые комплексами электронтранспортной дыхательной цепи, могут ингибировать его деградацию [85]. Митохондриальные АФК необходимы для стабилизации белка HIF-1 α при гипоксии [86]. Показано, что применение антиоксиданта эбселена, поглощающего

АФК, предотвращает стабилизацию HIF-1 α и его связывание с гипоксия-ответчающим элементом генома [87]. Предполагается, что механизм, с помощью которого АФК приводят к стабилизации HIF, обусловлен их влиянием на окислительно-восстановительное состояние кофактора железа в активном центре домена пролилгидроксилазы [88]. При окислении АФК железа до трехвалентного состояния (Fe³⁺) снижается гидроксилирование HIF-1 α и его узнавание белком - су-прессором опухоли pVHL [88]. При воспалении выработка АФК повышена и механизмы эндогенной антиоксидантной защиты могут оказаться несостоятельными, что приводит к оксидативному стрессу, влияющему на профиль активности HIF в клетках и их эффекторную функцию. АФК модулируют путь HIF, однако механизмы, с помощью которых АФК регулируют экспрессию и активность HIF, до конца неясны [89, 90].

Хроническим воспалительным заболеваниям сопутствует образование физиологических газов, обладающих сигнальными свойствами и известных как газотрансммиттеры, которые также способны оказывать модулирующее влияние на HIF-сигналинг. Оксид азота, выработка которого увеличивается в условиях воспаления, контролирует стабильность HIF [23]. В высоких концентрациях оксид азота ингибирует HIF-гидроксилазы, а активность HIF увеличивается. Более низкие концентрации этого газа подавляют потребление митохондриального кислорода, который перераспределяется из митохондрий к кислород-чувствительным HIF-гидроксилазам, что ведет к снижению активности HIF [23, 91]. Сопутствующим гипоксии признаком клеточной микросреды при острых и хронических респираторных заболеваниях является гиперкапния. Повышенные концентрации диоксида углерода, возникающие во время усиленного метаболизма и дисрегуляции дыхания, нарушают стабильность белка HIF α и подавляют экспрессию генов - мишеней HIF [19]. A.C. Selfridge et al. [19] выдвинули гипотезу, что гиперкапния противодействует активации пути HIF, снижая внутриклеточный pH и способствуя лизосомальной деградации субъединиц HIF α . Недавние работы выявили, что сероводород, синтезируемый в организме из цистеина, может регулировать активность HIF при гипоксии, подавляя трансляцию HIF-1 α путем усиления фосфорилирования α -субъединицы фактора инициации трансляции 2 [92, 93].

Семейство чувствительных к стрессу гистоновых деацетилаз, которые влияют на транскрипцию генов, метаболизм, репарацию ДНК и продолжительность жизни, могут стимулировать активность HIF, действуя в качестве датчиков окислительно-восстановительного состояния клеток, поскольку реагируют на соотношение «окисленный НАД/восстановленный НАД» [94]. В качестве возможных регуляторов уровней экспрессии HIF активно изучается роль малых некодирующих РНК (микроРНК) [95]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что мишенью HIF-опосредованного восприятия клеточного стресса является фактор транскрипции Forkhead box O3 (FOXO3a) [96]. FOXO3a рассматривается как основной регулятор клеточного гомеостаза, поскольку может модулировать различные стрессовые реакции на дефицит питательных веществ, окислительный стресс, гипоксию, повреждение ДНК и пр. Было показано, что HIF-активация FOXO3a происходит на уровне транскрипции, поскольку подавление экспрессии гена *HIF-1a* (сайленсинг) снижает уровни мРНК и белка FOXO3a [97]. Гипотеза о том, что FOXO3a является прямой мишенью HIF, подтверждается данными о взаимодействии белок-белок между FOXO3a и HIF-1 α , а также наличием в FOXO3 промотере трех консервативных HIF-связывающих сайтов, называемых HRE [96, 97].

HIF-ЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МИТОХОНДРИЙ

Согласно современным представлениям, митохондрии - это не только источник АТФ и генератор АФК, но регуляторный, сигнальный и триггерный центр [98]. HIF-сигналинг - один из ключевых механизмов клеточной регуляции, ассоциированных с митохондриями. Снижение доступности кислорода при гипоксии вынуждает клетки адаптировать свою метаболическую программу для поддержания катаболических и анаболических реакций, зависящих от выработки АТФ в процессе окислительного фосфорилирования. Считается, что сигнальный путь HIF-1 поддерживает анаэробную выработку АТФ и подавляет окислительное фосфорилирование, тем самым снижая энергетическую зависимость клетки от кислорода [99]. Метаболическое перепрограммирование в условиях гипоксии было одной из первых функций, приписываемых активности HIF-1 [53]. Обе изоформы HIF-1 α и HIF-2 α одинаково уменьшают зависимость клетки от митохондриального

окислительного фосфорилирования, стимулируя ремоделирование клеточного метаболизма в сторону увеличения анаэробной продукции АТФ [100].

ПОДАВЛЕНИЕ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ЭЛЕКТРОНТРАНСПОРТНОЙ ЦЕПИ

Цикл трикарбонных кислот (цикл Кребса) представляет собой серию ферментативно катализируемых реакций в мито-хондриальной матрице, которые поставляют электроны для электронтранспортной дыхательной цепи в форме восстанавливающих эквивалентов восстановленного НАД и ФАДН₂. Основными источниками углерода для цикла трикарбонных кислот служат глюкоза, жирные кислоты, которые катаболизируются в ацетил-КоА, и аминокислота глутамин, которая частично катаболизируется в сукцинил-КоА через 2-OG. При гипоксии HIF-регулируемая экспрессия генов «выводит» глюкозу и углерод, полученный из жирных кислот и глутамина, от превращения в ацетил-КоА и сукцинил-КоА соответственно (рис. 3.4).

HIF-сигналинг обеспечивает увеличение анаэробной продукции АТФ за счет увеличения скорости гликолиза, повышая экспрессию мембранных переносчиков глюкозы (белки GLUT1 и GLUT3) и гликолитических ферментов - гексокиназы 2 и ено-лазы 1. Для поддержания гликолитической выработки АТФ в условиях сниженного окислительного фосфорилирования HIF активирует лактатдегидрогеназу [53], фермент, ответственный за превращение пирувата в лактат (см. рис. 3.4). Это предотвращает переход пирувата в ацетил-КоА в митохондриальном цикле Кребса и подавляет активность дыхательной цепи. HIF также усиливает регуляцию киназы пируватдегидрогеназы 1, фермента, ответственного за фосфорилирование и инактивацию митохондриальной пируватдегидрогеназы, катализирующей превращение пирувата в ацетил-КоА [99, 101]. Кроме того, HIF активирует монокарбоксилатный переносчик 4, белок плазматической мембраны, который выводит избыточный лактат из клетки для поддержания оптимального pH цитоплазмы [102] и предотвращения конкурентного ингибирования лактатдегидрогеназы. Лактат, образующийся в условиях гипоксии, может реокисляться клетками до пирувата под действием мембраносвязанной мито-хондриальной лактатдегидрогеназы и вносить вклад в глюконеогенез или окислительное фосфорилирование при повторной оксигенации [103]. Таким образом, HIF-опосредованная активация лактатдегидрогеназы в условиях гипоксии может как снижать, так и повышать митохондриальную активность для поддержания энергетического гомеостаза.

Под влиянием HIF-зависимой активации двух регуляторов (MXI1 и DEC1), подавляющих экспрессию транскрипционного коактиватора ядерных рецепторов PGC-1 α , не активируется фермент, ответственный за импортирование в митохондрии жирных кислот (CPT1), являющихся субстратом для синтеза ацетил-КоА (см. рис. 3.4). Поступление жирных кислот в клетку увеличивается вследствие HIF-зависимой активации белков, связывающих жирные кислоты и обеспечивающих перенос

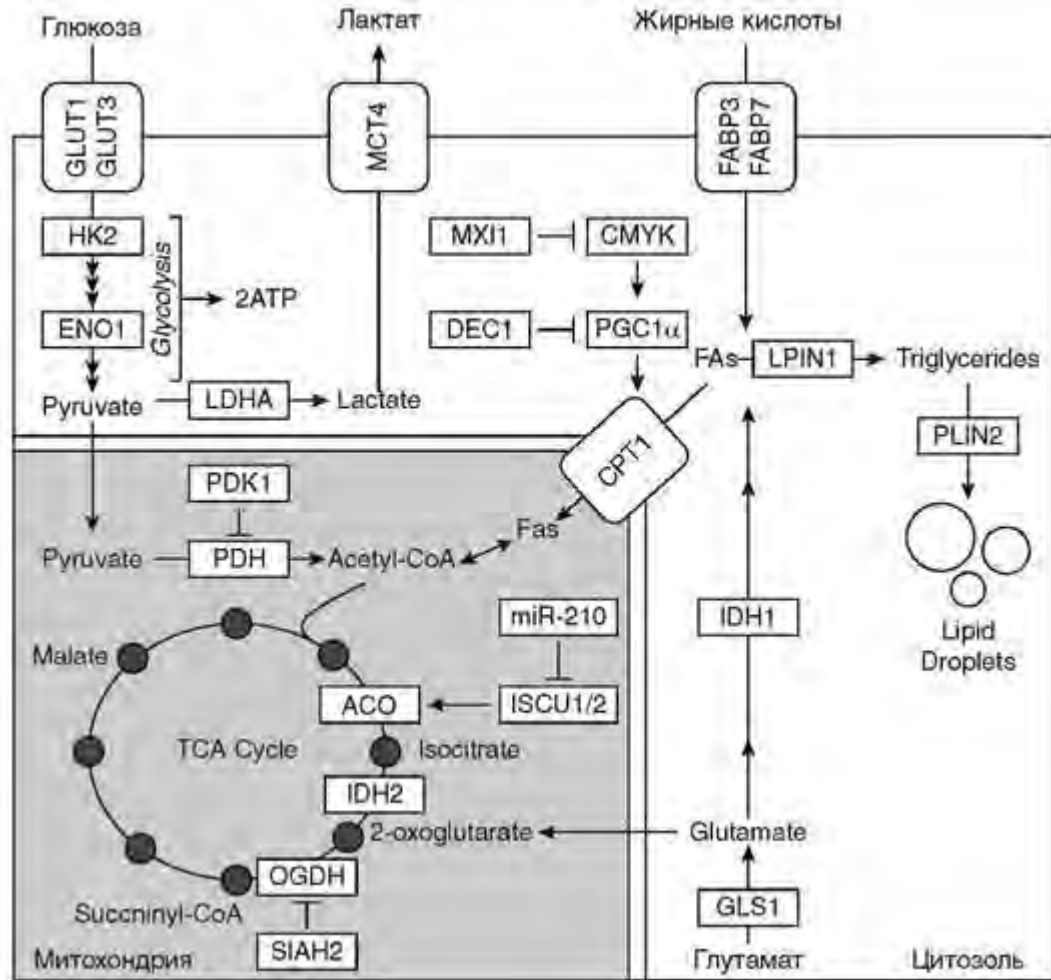


Рис. 3.4. HIF-опосредованные изменения в митохондриальном метаболизме [87]: HIF - гипоксия-индуцируемый фактор; GLUT1, GLUT3 (glucose transporters 1, 3) - мембранные переносчики глюкозы 1, 3; MCT4 (monocarboxylate transporter 4) - транспортер монокарбоксилата 4; FABP3, FABP7 (fatty acid-binding protein 3, 7) - белки, связывающие жирные кислоты, 3, 7; HK2 (hexokinase 2) - гексокиназа 2; ENO1 (enolase 1) - энлаза 1; Pyruvate - пируват; Glycolysis - гликолиз; ATP (adenosine triphosphate) - аденозинтрифосфат; LDHA (lactate dehydrogenase) - лактатдегидрогеназа; Lactate - лактат; MXI1 (MAX-interactor 1) - MAX-посредник 1; DEC1 (deleted in esophageal cancer 1) - белок, кодируемый геном, DEC1; PGC1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) - коактиватор 1- α рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом; FAs (fatty acids) - жирные кислоты; LPIN1 (lipin-1) - липин 1; Triglycerides - триглицериды; CPT1 (carnitine palmitoyltransferaseV1) - карнитин-пальмитоилтрансфераза 1 PLIN2 (perlipin 2) - перлипин 1; PDK1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1) - киназа пируватдегидрокиназы 1; PDH (pyruvate dehydrogenase) - пируватдегидрогеназа; Acetyl-CoA - ацетил-кофермент А; miR2-210 - микроРНК-2-210; ISCU1/2 (iron-sulphur cluster assembly protein 1/2) - белок образования железосерного кластера 1/2; Malate - малат; TCA Cycle (tricarboxylic acid cycle) - цикл трикарбоновых кислот; Succinil-CoA - сукцинил-кофермент А; OGDH (oxoglutarate dehydrogenase) - 2-оксоглутаратдегидрогеназа; 2-oxoglutarate - 2-оксоглутарат; IDH1 (isocitrate dehydrogenase 1) - изоцитратдегидрогеназа 1; IDH2 (isocitrate dehydrogenase 2) - изоцитратдегидрогеназа 2; Isocitrate - изоцитрат; ACO (aconitase) - аконитаза; SIAH2 - E3 убиквитинлигаза, кодируемая геном SIAH2; Mitochondria - митохондрия; Lipid Droplets - липидные частицы; Glutamate - глутамат; GLS1 (glutaminase 1) - глутаминаза 1; Glutamine - глутамин; Cytosol - цитозоль (пояснения - в тексте) внеклеточных жирных кислот сквозь плазматическую мембрану (FABP3, FABP7) [104]. Кроме того, под влиянием HIF-сигналинга происходит конверсия жирных кислот (FAs) в триглицериды и липидные капли за счет активации ферментов липина-1 и пер-липина-2 [104, 105]. Накопление липидов в виде капель наблюдается у разных типов клеток при гипоксии [104].

Существуют два различных пути генерации ацетил-КоА из глутамина: каноническое превращение полученного из глутамина 2-ОГ в ацетил-КоА через малат и восстановительное карбоксилирование 2-ОГ с образованием ацетил-КоА через цитрат посредством реакции, катализируемой изоцитратдегидрогеназой (IDH) [87]. В условиях гипоксии канонический окислительный путь ингибируется через HIF-опосредованную активацию митохондриальной убиквитинлигазы, которая приводит к протеолитическому разрушению фермента цикла Кребса оксо-глутаратдегидрогеназы, катализирующего превращение 2-ОГ в сукцинил-КоА [106]. Это увеличивает доступность 2-ОГ для восстановительного карбоксилирования с помощью ферментов IDH1 (цитозольного) и IDH2 (митохондриального), которые продуцируют липогенный ацетил-КоА. Показано, что нокаут оксоглутаратдегидрогеназы приводит к нормоксической стабилизации белков HIF α , что подчеркивает важность этого фермента во взаимоотношениях между HIF и митохондриями [107]. Кроме того, HIF активирует фермент глутаминазу 1 [108], который отвечает за превращение глутамина в глутамат, тем самым увеличивая субстратный поток для образования липогенного ацетил-КоА. И наоборот, окисление ацетил-КоА до 2-ОГ подавляется при HIF-зависимой активации микроРНК-210, ингибирующей белок ISCU1/2, что необходимо для активности аконитазы. МикроРНК-210, регулируемая HIF-активацией, подавляет экспрессию железосерных кластерных белков ISCU-1 и -2, что приводит к уменьшению их включения в белки, участвующие в метаболизме митохондрий, в том числе комплекс I, аконитазу [109] и сукцинатдегидрогеназу (см. рис. 3.4). Все эти изменения способствуют снижению окислительного фосфорилирования при гипоксии, стимулируемого HIF-активностью [87].

Гипоксия стимулирует выработку АФК из митохондриальных комплексов дыхательной цепи и ферментов цикла Кребса, таких как оксоглутаратдеоксигеназа. АФК обладают значительным повреждающим потенциалом, вызывая перекисное окисление мембранных липидов, окислительно-восстановительное повреждение белков, и могут приводить к разрыву односторонней цепи ДНК. Передача сигналов HIF активирует синтез антиоксидантного трипептида глутатиона, усиливая экспрессию белков, которые повышают клеточные уровни трех составляющих глутатион аминокислот (цистеина, глутамина и глицина) [110]. HIF-сигналинг усиливает экспрессию митохондриальной супероксиддисмутазы, способной превращать супероксидный радикал в пероксид водорода (H₂O₂). HIF-опосредованное переключение субъединиц комплексов митохондриальной дыхательной цепи снижает выработку АФК за счет активации альтернативных изоформ дыхательных комплексов, что делает перенос электронов и потребление кислорода более эффективными в условиях гипоксии [111]. В целом целью HIF-опосредованной адаптации к гипоксии является снижение митохондриальной активности и зависимости клетки от кислорода для обеспечения выживания.

ВОЗМОЖНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ НА ОСНОВЕ HIF-РЕГУЛИРОВАНИЯ

Вмешательство в сигнальную систему HIF может быть потенциальным терапевтическим подходом для контроля воспаления, расстройств, связанных с иммунитетом и злокачественным ростом. Пока все сведения о физиологическом и терапевтическом потенциале HIF-сигналинга получены благодаря доклиническим исследованиям. Предложено множество белковых факторов для модуляции путей HIF, но их применение для HIF-таргетной терапии ограничено. Одна из главных причин такого положения - тесное, многоуровневое, перекрестное взаимодействие HIF-сигнального пути с другими сигнальными системами организма, участвующими в регуляции воспаления, иммунитета, метаболизма, регенерации и т.д. Учитывая многофункциональность HIF как регуляторного сигнального пути, в зависимости от вида патологии необходимо искать различные способы фармакологического контроля, нацеленные либо на активацию, либо на подавление HIF-сигналинга.

Существует ряд фармакологических вариантов вмешательства в путь HIF. Наиболее изученными из них являются ингибиторы гидроксилазы, которые активируют путь HIF путем блокирования гидроксирования HIF. В нескольких доклинических исследованиях было показано, что ингибиторы HIF-гидроксилаз могут эффективно уменьшать выраженность воспаления [5, 112]. На модели пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* у мышей, применение ингибитора HIF-гидроксилазы диметилнокса-лилглицина за 48 ч до заражения уменьшало интернализацию бактерий в эпителиальные клетки и значительно снижало смертность [113]. Ингибиторы HIF-

гидроксилы предотвращали от развития стерильного сепсиса, от которого был вызван введенным мышам бактериального липополисахарида, но усугубляли летальный исход от бактериального сепсиса [114]. Недавно было показано, что микроРНК, которые эндогенно регулируют экспрессию генов посредством РНК-интерференции, играют ключевую роль в переключении сигнальных систем, реагирующих на гипоксию, что открывает новые терапевтические возможности для селективного модулирующего воздействия на HIF

[115]. Влияние специфических фармакологических ингибиторов HIF-сигнального пути на воспаление и иммунитет практически не изучено, но представляет направление потенциально высокой терапевтической значимости. В опытах на модели ХОБЛ ингибирование HIF достигалось торможением активации NF-κB-сигналинга и экспрессии NF-κB-регулируемых генов, в том числе HIF-1α, что предотвращало деструкцию бронхоальвеолярного эпителия, аномальное ремоделирование дыхательных путей и легочной ткани, позволяло сохранить защитную и барьерную функции бронхиального эпителия [49].

Исследования последних лет, нацеленные на изучение механизмов HIF-опосредованной клеточной адаптации к гипоксии, а также регуляции активности HIF-сигнального пути, открывают новые возможности для понимания патогенеза многих патологических процессов (особенно сопряженных с воспалением) и разработки новых терапевтических подходов к их профилактике и лечению.

Список литературы

1. Eltzschig H.K., Carmeliet P. Hypoxia and inflammation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364, N 7. P. 656-665. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0910283>
2. Scholz C.C., Cavadas M.A., Tambuwala M.M. et al. Regulation of IL-1β-induced NF-κB by hydroxylases links key hypoxic and inflammatory signaling pathways // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110, N 46. P. 18 490-18 495. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1309718110>
3. Colgan S.P., Campbell E.L., Kominsky D.J. Hypoxia and mucosal inflammation // Annu. Rev. Pathol. 2016. Vol. 11. P. 77-100. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044231>
4. Cummins E.P., Keogh C.E., Crean D., Taylor C.T. The role of HIF in immunity and inflammation // Mol. Aspects Med. 2016. Vol. 47-48. P. 24-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.12.004>
5. Taylor C.T., Doherty G., Fallon P.G., Cummins E.P. Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells // J. Clin. Invest. 2016. Vol. 126, N 10. P. 3716-3724. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI84433>
6. Taylor C.T., Colgan S.P. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches // Nat. Rev. Immunol. 2017. Vol. 17, N 12. P. 774-785. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.103>
7. Biddlestone J., Bandarra D., Rocha S. The role of hypoxia in inflammatory disease (review) // Int. J. Mol. Med. 2015. Vol. 35, N 4. P. 859-869. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2079>
8. Cummins E.P., Taylor C.T. Hypoxia-responsive transcription factors // Pflugers Arch. 2005. Vol. 450, N 6. P. 363-371. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-005-1413-7>
9. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // Cell. 2012. Vol. 148, N 3. P. 399-408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
10. Ratcliffe P.J. Oxygen sensing and hypoxia signalling pathways in animals: the implications of physiology for cancer // J. Physiol. 2013. Vol. 591, N 8. P. 2027-2042. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.251470>
11. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции // Биологические мембраны. 2012. Т. 29, № 4. С. 238-252.
12. Mole D.R., Blancher C., Copley R.R. et al. Genome-wide association of hypoxia-inducible factor (HIF)-1α and HIF-2α DNA binding with expression profiling of hypoxia-inducible transcripts // J. Biol.

13. Moniz S., Biddlestone J., Rocha S. Grow2: the HIF system, energy homeostasis and the cell cycle // *Histol. Histopathol.* 2014. Vol. 29, N 5. P. 589-600. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-29.10.589>
14. Zhang P., Yao Q., Lu L. et al. Hypoxia-inducible factor 3 is an oxygen-dependent transcription activator and regulates a distinct transcriptional response to hypoxia // *Cell Rep.* 2014. Vol. 6, N 6. P. 1110-1121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.02.011>
15. Duan C. Hypoxia-inducible factor 3 biology: complexities and emerging themes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016. Vol. 310, N 4. P. C260-269. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00315.2015>
16. Kaelin W.G., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway // *Mol. Cell.* 2008. Vol. 30, N 4. P. 393-402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.04.009>
17. Смирнова Т.А., Хушпульян Д.М., Спир Р.Е. и др. Каталитический механизм и субстратная специфичность HIF пролилгидрокси-лаз // *Биохимия.* 2012. Т. 77, № 10. С. 1337-1349.
18. Li Z., Wang D., Na X. et al. The VHL protein recruits a novel KRAB-A domain protein to repress HIF-1 α transcriptional activity // *EMBO J.* 2003. Vol. 22, N 8. P. 1857-1867. DOI: <https://doi.org/10.1093/emboj/cdgl73>
19. Selfridge A.C., Cavadas M.A., Schoz C.C. et al. Hypercapnia suppresses the HIF-dependent adaptive response to hypoxia // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol. 291, N 22. P. 11800-11808. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.713941>
20. Hubbi M.E., Gilkes D.M., Hu H. et al. Cyclin-dependent kinases regulate lysosomal degradation of hypoxia-inducible factor 1 α to promote cell-cycle progression // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 111, N 32. P. E3325-E3334. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1412840111>
21. Hubbi M.E., Semenza G.L. An essential role for chaperone-mediated autophagy in cell cycle progression // *Autophagy.* 2015. Vol. 11, N 5. P. 850-851. DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1037063>
22. Krzywinska E., Stockmann C. Hypoxia, metabolism and immune cell function // *Biomedicines.* 2018. Vol. 6, N 2. pii: E56. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines6020056>
23. Taylor C.T., Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30, N 4. P. 643-647. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.181628>
24. Schödel J., Mole D.R., Ratcliffe P.J. Pan-genomic binding of hypoxia-inducible transcription factors // *Biol. Chem.* 2013. Vol. 394, N 4. P. 507-517. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0351>
25. Weidemann A., Johnson R.S. Biology of HIF-1 α // *Cell Death Differ.* 2008. Vol. 15, N 4. P. 621-627. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.12>
26. Greer S.N., Metcalf J.L., Wang Y., Ohh M. The updated biology of hypoxia-inducible factor // *EMBO J.* 2012. Vol. 31, N 11. P. 2448-2460. DOI: <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.125>
27. Gladek I., Ferdin J., Horvat S. et al. HIF1A gene polymorphisms and human diseases: Graphical review of 97 association studies // *Genes Chromosomes Cancer.* 2017. Vol. 56, N 6. P. 439-452. DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.22449>
28. Semenza G.L. Life with oxygen // *Science.* 2007. Vol. 318, N 5847. P. 62-64. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1147949>
29. Dengler V.L., Galbraith M., Espinosa J.M. Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 49, N 1. P. 1-15. DOI: <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.838205>
30. Lenihan C.R., Taylor C.T. The impact of hypoxia on cell death pathways // *Biochem. Soc. Trans.* 2013. Vol. 41, N 2. P. 657-663. DOI:

31. Semenza G.L. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1 // *J. Appl. Physiol.* (1985).

2004. Vol. 96, N 3. P. 1173-1177. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00770.2003>

32. Djidja M.C., Chang J., Hadjiprocopis A. et al. Identification of hypoxia-regulated proteins using MALDI-mass spectrometry imaging combined with quantitative proteomics // *J. Proteome Res.* 2014. Vol. 13, N 5. P. 2297-2313. DOI: <https://doi.org/10.1021/pr401056c>

33. Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A. AMPK and HIF signaling pathways regulate both longevity and cancer growth: the good news and the bad news about survival mechanisms // *Biogerontology.* 2016. Vol. 17, N 4. P. 655-680. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-016-9655-7>

34. D'Ignazio L., Bandarra D., Rocha S. NF- κ B and HIF crosstalk in

immune responses // *FEBS J.* 2016. Vol. 283, N 3. P. 413-424. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.13578>

35. Clerici C., Planès C. Gene regulation in the adaptive process to hypoxia in lung epithelial cells // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*

2009. Vol. 296, N 3. P. L267-L274. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.90528.2008>

36. Hoenderdos K., Lodge K.M., Hirs R.A. et al. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury // *Thorax.*

2016. Vol. 71, N 11. P. 1030-1038. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207604>

37. Polke M., Seiler F., Lepper P.M. et al. Hypoxia and the hypoxia-regulated transcription factor HIF-1 α suppress the host defence of airway epithelial cells // *Innate Immun.* 2017. Vol. 23, N 4. P. 373-380.

DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425917698032>

38. Ito Y., Ahmad A., Kewley E., Mason R.J. Hypoxia-inducible factor regulates expression of surfactant protein in alveolar type II cells in

vitro // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011. Vol. 45, N 5. P. 938-945.

DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0052OC>

39. Schaffer K., Taylor C.T. The impact of hypoxia on bacterial infection // *FEBS J.* 2015. Vol. 282, N 12. P. 2260-2266. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.13270>

40. Taylor C.T. Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor-kappaB in hypoxic inflammation // *J. Physiol.* 2008. Vol. 586, N 17. P. 4055-4059.

DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.157669>

41. Taylor C.T., Cummins E.P. The role of NF-kappaB in hypoxia-induced gene expression // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009. Vol. 1177. P. 178-184.

DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05024.x>

42. Bandarra D., Rocha S. Tale of two transcription factors: NF- κ B and HIF crosstalk // *OA Mol. Cell Biol.* 2013. Vol. 1. P. 1-7.

43. Bandarra D., Biddlestone J., Mudie S. et al. HIF-1 α restricts NF-kappaB-dependent gene expression to control innate immunity signals // *Dis. Model Mech.* 2015. Vol. 8, N 2. P. 169-181. DOI: <https://doi.org/10.1242/dmm.017285>

44. Cummins E.P., Berra E., Comerford K.M. et al. Prolyl hydroxylase-1 negatively regulates IkappaB kinase-beta, giving insight into hypoxia-

induced NFkappaB activity // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006.

Vol. 103, N 48. P. 18154-18159. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0602235103>

45. Culver C., Sundqvist A., Mudie S. et al. Mechanism of hypoxia-induced NF-kappa B // Mol. Cell Biol. 2010. Vol. 30, N 20. P. 4901-4921. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.00409-10>
46. Scholz C.C., Taylor C.T. Hydroxylase-dependent regulation of the NF-κB pathway // Biol Chem. 2013. Vol. 394, N 4. P. 479-493. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0338>
47. van Uden P., Kenneth N.S., Webster R. et al. Evolutionary conserved regulation of HIF-1beta by NF-kappaB // PLoS Genet. 2011. Vol. 7, N 1. Article ID e1001285. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001285>
48. Schuliga M. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease // Biomolecules. 2015. Vol. 5, N 3. P. 1266-1283. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom5031266>
49. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. и др. Противовоспалительный и регенеративный эффект подавления гипоксического сигналинга на модели хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2018. Т. 28, № 2. С. 169-176. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-169-176>
50. Tao J.H., Barbi J., Pan F. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function. A Review in the theme: cellular responses to hypoxia // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2015. Vol. 309, N 9. P. C580-C589. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00204.2015>
51. Corcoran S.E., O'Neill L.A. HIF1α and metabolic reprogramming in inflammation // J. Clin. Invest. 2016. Vol. 126, N 10. P. 3699-3707. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI84431>
52. O'Neill L.A., Kishton R.J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists // Nat. Rev. Immunol. 2016. Vol. 16, N 9. P. 553- 565. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>
53. Semenza G.L., Roth P.H., Fang H.M., Wang G.L. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1 // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269, N 38. P. 23 757-23 763.
54. Aprelikova O., Chandramouli G.V., Wood M. et al. Regulation of HIF prolyl hydroxylases by hypoxia-inducible factors // J. Cell Biochem. 2004. Vol. 92, N 3. P. 491-501. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.20067>
55. Halligan D.N., Murphy S.J., Taylor C.T. The hypoxia-inducible factor (HIF) couples immunity with metabolism // Semin. Immunol. 2016. Vol. 28, N 5. P. 469-477. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.09.004>
56. Harris A.J., Thompson A.R., Whyte M.K., Walmsley S.R. HIF-mediated innate immune responses: cell signaling and therapeutic implications // Hypoxia (Auckl). 2014. Vol. 2. P. 47-58. DOI: <https://doi.org/10.2147/HP.S50269>
57. Lin N., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors: key regulators of myeloid cells during inflammation // J. Clin. Invest. 2016. Vol. 126, N 10. P. 3661-3671. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI84426>
58. Sakamoto T., Seiki M. A Membrane protease regulates energy production in macrophages by activating hypoxia-inducible factor-1 via a non-proteolytic mechanism // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285, N 39. P. 29 951-29 964. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.132704>
59. Mills E., O'Neill L.A. Succinate: a metabolic signal in inflammation // Trends Cell Biol. 2014. Vol. 24, N 5. P. 313-320. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.11.008>

60. Hirani N., Antonicelli F., Strieter R.M. et al. The regulation of interleukin-8 by hypoxia in human macrophages - a potential role in the pathogenesis of the acute respiratory distress syndrome (ARDS) // *Mol. Med.* 2001. Vol. 7, N 10. P. 685-697.
61. Bhandari T., Nizet V. Hypoxia-inducible factor (HIF) as a pharmacological target for prevention and treatment of infectious diseases // *Infect. Dis. Ther.* 2014. Vol. 3, N 2. P. 159-174. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-014-0030-1>
62. Hammami A., Charpentier T., Smans M., Stäger S. IRF-5-mediated inflammation limits CD8+ T Cell expansion by inducing HIF-1 α and impairing dendritic cell functions during Leishmania infection // *PLoS Pathog.* 2015. Vol. 11, N 6. Article ID e1004938. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004938>
63. Wobben R., Hüsecken Y., Lodewick C. et al. Role of hypoxia inducible factor-1 α for interferon synthesis in mouse dendritic cells // *Biol. Chem.* 2013. Vol. 394, N 4. P. 495-505. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0320>
64. Bosco M.C., Varesio L. Dendritic cell reprogramming by the hypoxic environment // *Immunobiology.* 2012. Vol. 217, N 12. P. 1241-1249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.07.023>
65. Biju M.P., Neumann A.K., Bensinger S.J. et al. Vhlh gene deletion induces Hif-1-mediated cell death in thymocytes // *Mol. Cell. Biol.* 2004. Vol. 24, N 20. P. 9038-9047. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.24.20.9038-9047.2004>
66. Mascanfroni I.D., Takenaka M.C., Yeste A. et al. Metabolic control of type 1 regulatory T cell differentiation by AHR and HIF1- α // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21, N 6. P. 638-646. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3868>
67. Dang E.V., Barbi J., Yang H.-Y. et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1 // *Cell.* 2011. Vol. 146, N 5. P. 772-784. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.033>
68. Tyrakis P.A., Palazon A., Macias D. et al. S-2-hydroxyglutarate regulates CD8+ T-lymphocyte fate // *Nature.* 2016. Vol. 540, N 7632. P. 236-241. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature20165>
69. Phan A.T., Doedens A.L., Palazon A. et al. Constitutive glycolytic metabolism supports CD8+ T cell effector memory differentiation during viral infection // *Immunity.* 2016. Vol. 45, N 5. P. 1024-1037. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.10.017>
70. Palazon A., Tyrakis P.A., Macias D. et al. An HIF-1 α /VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression // *Cancer Cell.* 2017. Vol. 32, N 5. P. 669-683.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.10.003>
71. Cho S.H., Raybuck A.L., Stengel K. et al. Germinal centre hypoxia and regulation of antibody qualities by a hypoxia response system // *Nature.* 2016. Vol. 537, N 7619. P. 234-238. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature19334>
72. Nissim Ben Efraim A.H., Eliashar R., Levi-Schaffer F. Hypoxia modulates human eosinophil function // *Clin. Mol. Allergy.* 2010. Vol. 8. P. 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-7961-8-10>
73. Herold S., Gabrielli N.M., Vadasz I. Novel concepts of acute lung injury and alveolar-capillary barrier dysfunction // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2013. Vol. 305, N 10. P. L665-L681. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00013.2013>

74. Sumbayev V.V., Yasinska I., Oniku A.E. et al. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 in the inflammatory responses of human LAD2 mast

cells and basophils // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 3. Article ID e34259.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034259>

75. Loftus R.M., Finlay D.K. Immunometabolism: cellular metabolism turns immune regulator // J. Biol. Chem. 2016. Vol. 291, N 1. P. 1-10.

DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.R115.693903>

76. Branitzki-Heinemann K., Möllerherm H., Völlger L. et al. Formation of neutrophil extracellular traps under low oxygen level // Front. Immunol. 2016. Vol. 7. P. 518.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00518>

77. Möllerherm H., von Köckritz-Blickwede M., Branitzki-Heinemann K. Antimicrobial activity of mast cells: role and relevance of extracellular DNA traps // Front. Immunol. 2016. Vol. 7. P. 265. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00265>

78. Crotty Alexander L.E., Akong-Moore K., Feldstein S. et al. Myeloid cell HIF-1 α regulates asthma airway resistance and eosinophil function // J. Mol. Med. 2013. Vol. 91, N 5. P. 637-644. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0986-9>

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0986-9>

79. Michiels C., Tellier C., Feron O. Cycling hypoxia: a key feature of the tumor microenvironment // Biochim. Biophys. Acta. 2016. Vol. 1866, N 1. P. 76-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.06.004>

80. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome // Circulation. 2005. Vol. 112, N 17. P. 2660-2667.

DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746>

81. Taylor C.T., Kent B.D., Crinion S.J. et al. Human adipocytes are highly sensitive to intermittent hypoxia induced NF-kappaB activity and subsequent inflammatory gene expression // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014. Vol. 447, N 4. P. 660-665. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.04.062>

82. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J. et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α // Nature. 2013. Vol. 496, N 7444. P. 238-242. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11986>

83. Intlekofer A.M., Wang B., Liu H. et al. L-2-Hydroxyglutarate production arises from noncanonical enzyme function at acidic pH // Nat. Chem.

Biol. 2017. Vol. 13, N 5. P. 494-500. DOI: <https://doi.org/10.1038/nchembio.2307>

84. Frede S., Stockmann C., Freitag P., Fandrey J. Bacterial lipopolysaccharide induces HIF-1 activation in human monocytes via p44/42 MAPK and NF-kappaB // Biochem. J. 2006. Vol. 396, N 3. P. 517-527.

DOI: <https://doi.org/10.1042/BJ20051839>

85. Brown S.T., Nurse C.A. Induction of HIF-2 α is dependent on mitochondrial O₂ consumption in an O₂-sensitive adrenomedullary chromaffin cell line // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2008. Vol. 294,

N 6. P. C1305-C1312. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00007.2008>

86. Diebold L., Chandel N.S. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells // Free Radic. Biol. Med. 2016. Vol. 100. P. 86-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.198>

87. Thomas L.W., Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria // Cell Mol. Life Sci. 2019. Vol. 76, N 9. P. 1759-1777.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03039-y>

88. Brune B., Zhou J. Hypoxia-inducible factor-1 α under the control of nitric oxide // Methods Enzymol. 2007. Vol. 435. P. 463-478. DOI:

89. Chandel N.S. Mitochondrial regulation of oxygen sensing // Adv.

Exp. Med. Biol. 2010. Vol. 661. P. 339-354. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-60761-500-2_22

90. Masson N., Singleton R.S., Sekirnik R. et al. The FIH hydroxylase is a cellular peroxide sensor that modulates HIF transcriptional activity

// EMBO Rep. 2012. Vol. 13, N 3. P. 251-257. DOI: <https://doi.org/10.1038/embor.2012.9>

91. Hagen T., Taylor C.T., Lam F., Moncada S. Redistribution of intracellular oxygen in hypoxia by nitric oxide: effect on HIF1alpha // Science.

2003. Vol. 302, N 5652. P. 1975-1978. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1088805>

92. Wu B., Teng H., Yang G. et al. Hydrogen sulfide inhibits the translational expression of hypoxia-inducible factor-1α // Br. J. Pharmacol. 2012.

Vol. 167, N 7. P. 1492-1505. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02113.x>

93. Lohninger L., Tomasova L., Praschberger M. et al. Hydrogen sulphide induces HIF-1α and Nrf2 in THP-1 macrophages // Biochimie.

2015. Vol. 112. P. 187-195. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.03.009>

94. Singh C.K., Chhabra G., Ndiaye M.A. et al. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling // Antioxid. Redox Signal.

2018. Vol. 28, N 8. P. 643-661. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7290>

95. Ivan M., Kaelin W.G. Jr. The EGLN-HIF O₂-sensing system: multiple inputs and feedbacks // Mol. Cell. 2017. Vol. 66, N 6. P. 772-779. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.06.002>

96. Fasano C., Disciglio V., Bertora S. et al. FOXO3a from the nucleus to the mitochondria: a round trip in cellular stress response // Cells. 2019.

Vol. 8, N 9. pii: E1110. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8091110>

97. Zhang S., Zhao Y., Xu M. et al. FoxO3a modulates hypoxia stress induced oxidative stress and apoptosis in cardiac microvascular endothelial cells

// PLoS One. 2013. Vol. 8, N 11. Article ID e80342. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080342>

98. Золотухин П.В., Беланова А.А., Празднова Е.В. и др. Митохондрии как сигнальный узел и мишень для отключения фенотипа // Биохимия. 2016. Т. 81, № 4. С. 465-475.

99. Papandreou I., Cairns R.A., Fontana L. et al. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption // Cell Metab. 2006. Vol. 3, N 3. P. 187-197.

DOI: <https://doi.org/10.1015/j.cmet.2006.01.012>

100. Briston T., Stephen J.M., Thomas L.W. et al. VHL-mediated regulation of CHCHD4 and mitochondrial function // Front. Oncol. 2018. Vol. 8. P. 388. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00388>

101. Kim J.W., Tchernyshyov I., Semenza G.L., Dang C.V. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia // Cell Metab. 2006.

Vol. 3, N 3. P. 177-185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.02.002>

102. Ullah M.S., Davies A.J., Halestrap A.P. The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through

a HIF-1 α -dependent mechanism // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281, N 14. P. 9030-9037.
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M511397200>

103. Adeva-Andany M., Lopez-Ojen M., Funcasta-Calderon R. et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health // *Mitochondrion*. 2014. Vol. 17. P. 76-100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.05.007>

org/10.1016/j.mito.2014.05.007

104. Bensaad K., Favaro E., Lewis C.A. et al. Fatty acid uptake and lipid storage induced by HIF-1 α contribute to cell growth and survival after hypoxia-reoxygenation // *Cell Rep*. 2014. Vol. 9, N 1. P. 349-365.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.08.056>

105. Mylonis I., Sembongi H., Befani C. et al. Hypoxia causes triglyceride accumulation by HIF-1-mediated stimulation of lipin I expression // *J. Cell Sci*. 2012. Vol. 125, pt 14. P. 3485-3493. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.10668283>

org/10.1242/jcs.10668283

106. Sun R.C., Denko N.C. Hypoxic regulation of glutamine metabolism through HIF1 and SIAH2 supports lipid synthesis that is necessary for tumor growth // *Cell Metab*. 2014. Vol. 19, N 2. P. 285-292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.11.022>

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.11.022>

107. Burr S.P., Costa A.S., Grice G.L. et al. Mitochondrial protein lipoylation and the 2-oxoglutarate dehydrogenase complex Controls HIF1 α stability in aerobic conditions // *Cell Metab*. 2016. Vol. 24, N 5. P. 740-752. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.015>

108. Stegen S., van Gastel N., Eelen G. et al. HIF-1 α promotes glutamine-mediated redox homeostasis and glycogen-dependent bioenergetics to support postimplantation bone cell survival // *Cell Metab*. 2016. Vol. 23, N 2. P. 265-279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.002>

109. Chan S.Y., Zhang Y.Y., Hemann C. et al. MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism during hypoxia by repressing the iron-sulfur

cluster assembly proteins ISCU1/2 // *Cell Metab*. 2009. Vol. 10, N 4.

P. 273-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.015>

110. Mailloux R.J., McBride S.L., Harper M.E. Unearthing the secrets of mitochondrial ROS and glutathione in bioenergetics // *Trends Biochem. Sci*. 2013. Vol. 38, N 12. P. 592-602.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.09.001>

tibs.2013.09.001

111. Fukuda R., Zhang H., Kim J.W. et al. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells // *Cell*. 2007. Vol. 129, N 1. P. 111-122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.047>

cell.2007.01.047

112. Cummins E.P., Doherty G.A., Taylor C.T. Hydroxylases as therapeutic targets in inflammatory bowel disease // *Lab. Invest*. 2013. Vol. 93, N 4. P. 378-383. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.9>

113. Schaible B., McClean S., Selfridge A. et al. Hypoxia modulates infection of epithelial cells by *Pseudomonas aeruginosa* // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 2. Article ID e56491.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056491>

114. Hams E., Saunders S.P., Cummins E.P. et al. The hydroxylase inhibitor dimethylallyl glycine attenuates endotoxic shock via alternative activation of macrophages and IL-10 production by B1 cells // *Shock*. 2011. Vol. 36, N 3. P. 295-302. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318225ad7e>

SHK.0b013e318225ad7e

115. Serocki M., Bartoszevska S., Janaszak-Jasiecka A. et al. miRNAs regulate the HIF switch during hypoxia: a novel therapeutic target //

Angiogenesis. 2018. Vol. 21, N 2. P. 183-202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9600-2>

Глава 4. Клинические проявления и диагностика хронической дыхательной недостаточности

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина ХДН зависит от того заболевания, осложнением которого она явилась, но во многом симптоматика определяется характером нарушений газового состава крови, а также их степенью и скоростью прогрессирования. Как правило, по мере развития ХДН у больных наблюдаются:

- хроническая одышка и снижение толерантности к ФН, подтверждаемое нагрузочными тестами. При низких значениях p_aO_2 одышка беспокоит при минимальных усилиях или даже в покое. Степень выраженности одышки в большинстве случаев характеризуют с помощью модифицированной шкалы Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC) (табл. 4.1) [1]. Достоинствами шкалы являются простота ее заполнения, высокая значимость результата заполнения в баллах в отношении прогноза респираторной патологии [2];
- в зависимости от характера патологического процесса в легких, вызвавшего развитие ДН, внешние объективные проявления одышки могут иметь различный характер. Инспираторная одышка с признаками затрудненного вдоха чаще наблюдается при вентиляционной ДН по рестриктивному типу. Экспираторная одышка с затруднением выдоха чаще свидетельствует о наличии ДН по обструктивному типу. Смешанная одышка может свидетельствовать о сочетании рестриктивных и обструктивных нарушений;

Таблица 4.1. Модифицированная шкала Британского медицинского исследовательского совета [1]

Баллы	Тяжесть	Описание
0	Нет	Я чувствую одышку только при сильной ФН
1	Легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	Средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или мне приходится останавливаться, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	Тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	Очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дома, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

- изменение механики дыхания с подключением вспомогательной дыхательной мускулатуры, изменением соотношения длительности фаз вдоха и выдоха, уплощением диафрагмы (у больных ХОБЛ) и др. При осмотре и пальпации надключичных областей может быть обнаружено синхронное с дыханием напряжение лестничных мышц. При быстро развившейся тяжелой бронхиальной обструкции происходит активное вовлечение в процесс дыхания грудино-ключично-сосцевидных мышц. При пальпации также можно обнаружить активное сокращение брюшных мышц во время выдоха. Данный признак присутствует при тяжелом ограничении воздушного потока и гиперинфляции легких. При высокой нагрузке на аппарат дыхания теряется мягкая и синхронная инспираторная экскурсия кнаружи груди и живота, что приводит к торакоабдоминальной асинхронии. В крайних случаях утомления и слабости дыхательных мышц может выявляться явное парадоксальное дыхание: во время вдоха живот втягивается вовнутрь, а грудная клетка движется кнаружи [3];
- при гипоксемии - диффузный цианоз, тахипноэ, тахикардия, тенденция к артериальной гипотензии, легочная гипертензия, вторичная полицитемия, появление симптомов барабанных палочек и «часовых стекол», явления энцефалопатии, снижение памяти. Цианоз отражает тяжесть гипоксемии независимо от причины и появляется при повышении концентрации восстановленного (несатурированного) гемоглобина в капиллярной крови более 5 г/дл, т.е. обычно при $p_aO_2 < 60$ мм

рт.ст. и $\text{SaO}_2 < 90\%$. Для ДН характерен центральный цианоз, когда артериальная кровь, покидающая левый желудочек, недостаточно оксигенирована [4]. Цианоз особенно заметен на лице, на слизистых губ и языка. Если сопутствующие нарушения кровообращения отсутствуют, конечности при этом остаются теплыми. В тяжелых случаях, при появлении признаков выраженного нарушения микроциркуляции, цианоз приобретает своеобразный сероватый оттенок (землистый цвет кожи). Кожа становится холодной, влажной, покрывается холодным липким потом. Однако при выраженной анемии и снижении уровня гемоглобина до 60-80 г/л цианоз не выявляется даже при значительных нарушениях газообмена;

- при обструктивном типе ДН во время осмотра наряду с цианозом можно выявить выраженное набухание вен шеи, обусловленное повышением внутригрудного давления и нарушением оттока крови по венам в правое предсердие и приводящее к увеличению центрального венозного давления;
- при гиперкапнии - тахикардия, вазодилатация с гиперемией кожных покровов и конъюнктивальной инъекцией, бессонница с частыми пробуждениями ночью и сонливостью в дневное время, головные боли. Остро возникшее увеличение содержания CO_2 в крови и других жидкостных средах организма в первую очередь проявляется изменениями функции центральной нервной системы и, в меньшей степени, сердечно-сосудистой системы. Симптомы гиперкапнии многообразны и неспецифичны: беспокойство, одышка, психоз, нарастающая заторможенность и кома. Помимо ключевой роли в регуляции вентиляции, клиническое значение содержания CO_2 связано с влиянием на церебральный кровоток, рН и тонус адренергической системы. Гиперкапния вызывает дилатацию сосудов мозга, что имеет чрезвычайное значение для больных с повышенным внутричерепным давлением. Потеря сознания является результатом интраневрального ацидоза, усиления мозгового кровотока и увеличения внутричерепного давления. Системное сосудорасширяющее действие гиперкапнии проявляется гиперемией кожных покровов, повышенной потливостью, тахикардией. Медленно развивающаяся гиперкапния переносится лучше, поскольку в этом случае есть время для действия буферных систем. Больные с почечной недостаточностью особенно плохо переносят гиперкапнию, поскольку нарушенные почечные механизмы адаптации не могут компенсировать образование угольной кислоты. По мере снижения рН возникают электролитные нарушения с тенденцией к увеличению содержания в плазме крови фосфатов и калия. Повышение уровня катехоламинов в крови приводит к возрастанию сердечного выброса и общего периферического сосудистого сопротивления. Эти эффекты могут частично компенсировать действие H^+ на функцию сердечно-сосудистой системы, обеспечивая толерантность к снижению рН. Мозговые симптомы и сердечно-сосудистые нарушения прогрессируют значительно быстрее при сочетании ацидоза с гипоксемией. Констрикция клубочковых артериол, вызванная гиперкапнией, у некоторых больных может привести к олигурии. При критических уровнях p_aCO_2 и электролитных нарушениях возможны мышечные судороги, преходящий тремор и эпилептиформные припадки [5].

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Диагностика ХДН основывается в первую очередь на газовом анализе артериальной крови и оценке p_aO_2 , p_aCO_2 , рН и уровня бикарбонатов (HCO_3^-). Для оценки динамики течения болезни и эффективности лечения целесообразны повторные исследования перечисленных показателей.

Скрининговым методом выявления гипоксемии является пульс-соксиметрия, позволяющая неинвазивным методом определить сатурацию гемоглобина кислородом (SpO_2). Пульсоксиметрия удобна также для длительного мониторинга оксигенации крови.

Микропроцессор пульсоксиметра обрабатывает сведения, регистрируемые датчиком, который состоит из светоизлучающего диода и светочувствительного сенсора. Диод и датчик расположены в пульсоксиметре друг напротив друга. Обычно используются две длины волны излучения: 660 нм (красный свет) и 940 нм (инфракрасный). Сатурацию кислородом определяют по поглощению красного и инфракрасного света, соответственно, восстановленным гемоглобином и оксигемоглобином. На показания пульсоксиметра влияют сдвиг кривой диссоциации гемоглобина, возникающий под воздействием различных факторов (температуры, рН крови, уровня p_aCO_2), пигментация кожи, анемия при уровне гемоглобина ниже 50-60 г/л и др. Даже небольшие

колебания рН приводят к существенным изменениям показателя SpO_2 : при алкалозе, например дыхательном, развившемся на фоне гипервентиляции, SpO_2 оказывается завышена, при ацидозе - занижена. Кроме того, при наличии повышенных уровней карбоксигемоглобина и метгемоглобина значения насыщения крови кислородом будут завышены, поскольку они поглощают свет той же длины, что и оксигемоглобин [6, 7].

Показатели SpO_2 и p_aO_2 характеризуются высокой степенью корреляции [8]. Вместе с тем следует помнить, что эта корреляция не абсолютна. Если ориентироваться исключительно на величину SpO_2 , то некоторые больные, которым в связи с ХДН уже показана дКТ, могут быть пропущены. Ошибка метода пульсок-симетрии в области значений, соответствующих p_aO_2 около 60 мм рт.ст., составляет до 2-3%. При обследовании группы больных ХОБЛ с ХДН было отмечено, что уровень SpO_2 92% характеризуется 100-процентной чувствительностью в отношении прогнозирования гипоксемии с $p_aO_2 \leq 55$ мм рт.ст. в покое, хотя и 69% специфичностью [9]. Пациентов, имеющих в стабильном состоянии уровень SpO_2 в покое $\leq 92\%$, следует направлять на анализ газового состава крови для уточнения показаний к дКТ. При измерении сатурации затруднительно дифференцировать ДН 1-го и 2-го типов. Попытка судить о наличии гипоксемии по уровню pO_2 не в артериальной, а в капиллярной крови может, напротив, привести к гипердиагностике ХДН [10].

«Золотым стандартом» диагностики ДН является в настоящее время исследование газового состава артериальной крови. Чаще всего образец цельной артериальной крови получают путем пункции лучевой артерии специальным гепаринизированным шприцем, поскольку при этом ниже риск развития осложнений. Даже если лучевая артерия оказывается повреждена в процессе пункции, кровоснабжение кисти сохраняется благодаря коллатеральному кровотоку, осуществляемому локтевой артерией.

После получения образец артериальной крови должен быть помещен на лед и проанализирован как можно скорее, не позднее, чем через 10 мин после получения. Это позволяет уменьшить вероятность ошибочных результатов, поскольку метаболическая активность клеток с продукцией углекислого газа и потреблением кислорода в образце крови сохраняется и после взятия крови. Для исследования образцов обычно используются автоматические анализаторы газов крови.

Компоненты анализа газового состава артериальной крови:

- рН - отрицательный десятичный логарифм концентрации H^+ -ионов, величина активной реакции крови. В норме рН артериальной крови составляет 7,4 (7,35-7,45), венозной крови - 7,37 (7,32-7,42). Снижение рН крови менее 7,35 (концентрация H^+ >45 ммоль/л) называется ацидозом, увеличение более 7,45 (концентрация H^+ <35 ммоль/л) - алкалозом;
- p_aO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови. В норме pO_2 артериальной крови достигает 95 (80-110) мм рт.ст., венозной крови - от 40 до 45 мм рт.ст.;
- p_aCO_2 - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови. В норме pCO_2 артериальной крови равняется 40 (35-45) мм рт.ст., венозной крови - 46 (41-51) мм рт.ст. Показатель выше нормального уровня свидетельствует о гиперкапнии, вызванной гиповентиляцией легких. Понижение p_aCO_2 (гипокапния) обусловлено гипервентиляцией легких;
- HCO_3^- - расчетная концентрация бикарбоната в артериальной крови. Средний нормальный уровень показателя составляет 24 (22-26) ммоль/л. Увеличение содержания HCO_3^- в плазме крови указывает на метаболический алкалоз, а снижение - на метаболический ацидоз;
- ВЕ - расчетный относительный избыток или дефицит оснований в артериальной крови. В норме ВЕ равен нулю с диапазонами нормальных величин у мужчин и женщин от -2,4 до +2,2 и от -3,3 до +1,3 мэкв/л. Используется для оценки метаболических расстройств. Дефицит ВЕ (менее 2 мэкв/л) свидетельствует о наличии метаболического ацидоза, избыток (более 2 мэкв/л) - метаболического алкалоза [11].

Продукт клеточного метаболизма диоксид углерода (CO_2) в легких (респираторном буфере) соединяется с водой (H_2O) с образованием углекислоты (H_2CO_3) и соответствующим изменением рН крови. Первичное снижение p_aCO_2 (дыхательный алкалоз) подавляет реабсорбцию бикарбоната в канальцах почек, в результате чего снижается содержание HCO_3^- в плазме крови

(метаболический ацидоз). Первичная гиперосмотическая реакция небикарбонатных буферных систем и, следовательно, уменьшением содержания H^+ , увеличением реабсорбции и содержания бикарбоната в плазме крови. Эти компенсаторные реакции занимают длительное время (6-12 ч) и достигают максимума через несколько суток. Быстрое возрастание p_aCO_2 (острый дыхательный ацидоз) не компенсируется почками и может привести к летальному исходу без заметного увеличения содержания бикарбоната в крови. При длительном существовании кислотно-основного дисбаланса включаются компенсаторные механизмы организма для поддержания нормального pH крови. Кислотно-основной дисбаланс может быть декомпенсированным, частично компенсированным или полностью компенсированным. При декомпенсированном и частично компенсированном состоянии pH крови находится вне нормального диапазона. Совместная интерпретация показателей pH и p_aCO_2 позволяет определить, какой компонент кислотно-основного состояния нарушен - респираторный или метаболический. При полной компенсации pH крови находится в пределах нормальных значений, хотя другие компоненты газового состава крови изменены [5, 7] (табл. 4.2-4.4).

Таблица 4.2. Взаимосвязь pH крови и p_aCO_2 при кислотно-основных расстройствах [7]

Первичное нарушение		pH	pCO_2
Ацидоз	Респираторный	↓	↑
	Метаболический	↓	↓
Алкалоз	Респираторный	↑	↓
	Метаболический	↑	↑

Таблица 4.3. Компенсаторные механизмы при кислотно-основном дисбалансе [7]

Тип механизма	pH крови	Основная характеристика	Механизм компенсации
Респираторный ацидоз	↓	↑ p_aCO_2	↑ HCO_3^-
Респираторный алкалоз	↑	↓ p_aCO_2	↓ HCO_3^-
Метаболический ацидоз	↓	↓ HCO_3^-	↓ p_aCO_2
Метаболический алкалоз	↑	↑ HCO_3^-	↑ p_aCO_2

Таблица 4.4. Показатели анализа газового состава крови с учетом компенсаторных механизмов при различных кислотно-основных расстройствах [7]

Кислотно-основное расстройство	pH	p_aCO_2 , мм рт.ст.	HCO_3^- , мэкв/л
Респираторный ацидоз:			
декомпенсированный	<7,35	>45	Норма
частично компенсированный	<7,35	>45	>26
компенсированный	Норма	>45	>26
Кислотно-основное расстройство	pH	p_aCO_2 , мм рт.ст.	HCO_3^- , мэкв/л
Респираторный алкалоз:			
декомпенсированный	>7,45	<35	Норма
частично компенсированный	>7,45	<35	<22
компенсированный	Норма	<35	<22
Метаболический ацидоз:			
декомпенсированный	<7,35	Норма	<22
частично компенсированный	<7,35	<35	<22
компенсированный	Норма	<35	<22
Метаболический алкалоз:			
декомпенсированный	>7,45	Норма	>26
частично компенсированный	>7,45	>45	>26
компенсированный	Норма	>45	>26

Для уточнения толерантности к ФН применяются нагрузочные тесты. Наиболее простым в выполнении и в связи с этим самым распространенным можно считать пробу с 6-минутной ходьбой [12]. Для проведения теста требуется дистанция длиной обычно 30 м с разметкой через каждые 1-

3 м. Пациента просят пройти как можно большее расстояние за 6 мин, причем во время теста допускается изменять темп ходьбы и ненадолго останавливаться (секундомер при этом не останавливается). Предложено несколько формул, подсчитывающих должный результат пробы, в частности:

- для здоровых мужчин: $(7,57 \times \text{рост в см}) - (5,02 \times \text{возраст}) - (1,76 \times \text{вес в кг}) - 309 \text{ м}$;
- для здоровых женщин: $(2,11 \times \text{рост в см}) - (2,29 \times \text{вес в кг}) - (5,78 \times \text{возраст}) + 667 \text{ м}$ [13].

Ориентировочно нижняя граница нормы для здорового человека составляет 550 м. Учитывается не только пройденная дистанция, но еще и субъективная оценка нагрузки по шкале Борга [14] (табл. 4.5), а также динамика частоты дыхательных движений, сердечных сокращений, значений пульсок-симетрии.

Таблица 4.5. Шкалы Борга для оценки восприятия интенсивности физической нагрузки [14]

Оригинальная шкала субъективной оценки физической нагрузки (Rating of Perceived Exertion Scale, Borg RPE Scale')		Модифицированная 10-балльная шкала субъективной оценки физической нагрузки (Category Ratio Scale, Borg CR10 Scale®)	
Балл	Восприятие интенсивности нагрузки	Балл	Восприятие интенсивности нагрузки
6		0	Никаких усилий
7	Очень, очень легко	0,5	Очень, очень легкая
8		1	Очень легкая
9	Очень легко	2	Легкая
10		3	Умеренная
11	Довольно легко	4	Довольно тяжелая
12		5	Тяжелая
13	Несколько тяжело	6	
14		7	Очень тяжелая
15	Тяжело	8	
16		9	
17	Очень тяжело	10	Очень, очень тяжелая
18			
19	Очень, очень тяжело		
20			

Кроме пробы с 6-минутной ходьбой, для уточнения толерантности к ФН применяют шаттл-тест (челночный тест). Существует ряд модификаций данного метода [15, 16], но общим элементом является ходьба с поворотами на отрезке пути (шаттл) длиной 10 м, обозначенном двумя ориентирами. Темп ходьбы определяется сигналом из звукового источника, который указывает на момент, когда пациенту необходимо достичь одного из ориентиров и совершить поворот в обратную сторону. Промежуток между звуковыми сигналами или постепенно укорачивается, что мотивирует человека увеличивать скорость ходьбы от неторопливой до очень быстрой (шаттл-тест с возрастающей нагрузкой), или остается постоянным, соответствующим скорости на субмаксимальном по отношению к предварительно оцененной максимальной нагрузке уровне (85%). Тест заканчивается или через определенное время, которое не сообщается испытуемому заранее, или когда пациент больше не успевает преодолеть отрезок за время, диктуемое звуковым сигналом, или если этому препятствуют развившаяся одышка, десатурация (снижение сатурации, измеренной пульсоксиметром, на $\geq 4\%$) или тахикардия выше 85% от предварительно рассчитанного значения максимальной частоты сердечных сокращений. Результат теста оценивается по пройденной дистанции (количеству отрезков), достигнутой скорости при возрастающей нагрузке и по времени выполнения теста при постоянной нагрузке (в последнем случае, если пациент не устает, тест также обычно прекращают через 20 мин).

По сравнению с пробой с 6-минутной ходьбой шаттл-тест позволяет более точно стандартизировать нагрузку, обладает лучшей воспроизводимостью и в ряде случаев оказывается более чувствительным при оценке результатов лечения. Однако он более трудоемкий и связан с большими ограничениями со стороны сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Нагрузочные тесты характеризуются известной вариабельностью, поэтому большее значение имеет не столько абсолютное значение, полученное при однократном исследовании, сколько динамика результатов в процессе лечения и динамического наблюдения.

Важными компонентами обследования больных с ХДН являются также:

- исследование функции внешнего дыхания (спирометрия с бронхолитической пробой, бодиплетизмография, оценка диффузионной способности легких);
- рентгенологические и радиоизотопные исследования (обзорная рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, сцинтиграфия легких);
- эходоплеркардиография с определением давления в легочной артерии.

Дополнительным этапом диагностики ХДН является ночная пульсоксиметрия, позволяющая выявить эпизоды десатурации в это время суток. Следует понимать, что десатурация может быть и физиологической, но ее частота в таком случае, как правило, не превышает пяти эпизодов в час. Кроме того, многократные эпизоды десатурации не всегда указывают на ДН и могут быть связаны с синдромом обструктивного апноэ сна. Падения сатурации длительностью более 3 мин, как правило, обусловлены недостаточно эффективной работой диафрагмы и являются проявлением гиповентиляции. Для окончательной верификации патологического состояния необходимы дополнительные исследования. При подозрении на синдром обструктивного апноэ сна следует выполнить полисомнографию. Это позволяет определить вид апноэ и оценить его влияние на структуру сна. При подозрении на гиповентиляцию целесообразна чрескожная капнометрия для определения парциального давления углекислого газа во время сна.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

К основным направлениям коррекции ХДН, помимо лечения основного заболевания, приведшего к ней, относятся:

- ДКТ на дому;
- длительная домашняя вентиляция легких, в том числе НВЛ;
- назначение фармакологических средств, улучшающих оксигенацию крови;
- легочная реабилитация.

Список литературы

1. Fletcher C.M. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC. Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score) // BMJ. 1960. Vol. 2. P. 1662.
2. Sundh J., Janson C., Lisspers K., Ställberg B., Montgomery S. The dyspnoea, obstruction, Smoking, exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD // Prim. Care Respir. J. 2012. Vol. 21, N 3. P. 295-301. DOI: <https://doi.org/10.4104/pcrj.2012.00054>
3. Гриппи А.М. Патофизиология легких. Москва : Бином, 2016.
4. Уэст Д.Б. Патофизиология органов дыхания. Москва : Бином, 2008.
5. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. Москва : Медицина, 2005.
6. Сигал З.М., Брындин В.В., Мещанов С.Ю., Сигал С.З. Возможности применения пульсоксиметрии в клинической практике (обзор литературы) // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2017. № 4. С. 81-85.
7. Баймаканова Г.Е. Интерпретация показателей газов артериальной крови // Практическая пульмонология. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 2. С. 42-45.

8. Feu Collado M.N., Jurado Gámez B., Rubio Sánchez J., Pascual Martínez N., Escribano Dueñas A.A., Garcia Gil F. et al. Value of pulse oxymetry for the follow-up control of domiciliary oxygen therapy // *An. Med. Interna*. 2004. Vol. 21, N 2. P. 56-61.
9. Roberts C.M., Bugler J.R., Melchor R., Hetzel M.R., Spiro S.G. Value of pulse oximetry in screening for long-term oxygen therapy requirement // *Eur. Respir. J.* 1993. Vol. 6, N 4. P. 559-562.
10. Magnet F.S., Majorski D.S., Callegari J., Schwarz S.B., Schmoor C., Windisch W. et al. Capillary pO₂ does not adequately reflect arterial pO₂ in hypoxemic COPD patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 2647-2653. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S140843>
11. Castro D., Keenaghan M. Arterial blood gas // *StatPearls*. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2020.
12. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test // *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 166, N 1. P. 111-117.
13. Enright P.L., Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 158, N 5. Pt 1. P. 1384-1387.
14. Borg G.A. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion // *Scand. J. Work Environ. Health*. 1990. Vol. 16, suppl. 1. P. 55-58.
15. Singh S.J., Morgan M.D., Scott S., Walters D., Hardman A.E. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction // *Thorax*. 1992. Vol. 47, N 12. P. 1019-1024.
16. Revall S.M., Morgan M.D.L., Singh S.J., Williams J., Hardman A.E. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 1999. Vol. 54, N 3. P. 213-222.

Глава 5. Длительная кислородотерапия при хронической дыхательной недостаточности

КИСЛОРОДОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Кислород был открыт в начале 1770-х гг., это открытие приписывается как английскому химику Джозефу Пристли (Joseph Priestley, 1733-1804), так и шведскому фармацевту Карлу Вильгельму Шееле (Carl Wilhelm Scheele, 1742-1786). Почти сразу стали предприниматься попытки использования кислорода в медицинских целях. Пионерами в области применения кислорода для длительной терапии респираторных заболеваний в 1950-1960-х гг. стали A. Varach, J.E. Cotes, J.C. Gilson, A.K. Pierce, T. Petty [1].

К настоящему времени ДКТ представляет собой широко применяемый метод лечения ХДН 1-го типа. В частности, в Швеции с 1987 по 2015 г. частота первичного назначения ДКТ увеличилась с 3,9 до 14,7 случаев на 100 000 населения [2], так, что к концу 2015 г. такое лечение получали 2596 больных (30,6 случаев на 100 000 населения). В Дании частота первичного назначения ДКТ с 2001 по 2010 г. возросла с 30,5 до 32,2 случаев на 100 000 населения. С учетом назначений прошлых лет частота применения ДКТ увеличилась за тот же период с 42,0 до 48,1 случаев на 100 000 населения [3]. Во Франции в 2011 г. ДКТ получало 135 000 человек [4], в Японии в 2009 г. - около 150 000 человек [5]. Наибольшее количество назначений ДКТ приходится на США, где частота ее проведения в 2004 г. достигала 241 случая на 100 000 населения [6].

Назначение ДКТ рассматривается как единственный способ продлить жизнь больному ХОБЛ с гипоксемической ХДН [7]. Доказательная база влияния ДКТ на выживаемость пациентов основывается на результатах исследований Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) и Medical Research Council (MRC). В NOTT были включены 203 больных ХОБЛ с $p_{aO_2} \leq 55$ мм рт.ст. или с $p_{aO_2} < 59$ мм рт.ст. и повышенным гематокритом, легочным сердцем или периферическими отеками [8]. Пациенты были разделены на две группы - ночной кислородотерапии (в течение 12 ч) и круглосуточной кислородотерапии. Смертность среди больных, получавших ночную кислородотерапию, оказалась в 1,94 раза выше по сравнению с пациентами, которым кислород назначался в течение 24 ч. Эффект ДКТ был заметнее среди больных с гиперкапнией, резкими обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания, тяжелой гипоксемией, у пациентов с когнитивными отклонениями. Напротив, легочная гипертензия ухудшала прогноз ДКТ.

В исследование MRC были включены 87 пациентов с гипоксемией и умеренной гиперкапнией, страдавшие хроническим бронхитом и эмфиземой и имевшие в анамнезе эпизоды отеков вследствие легочного сердца. В основной группе назначалась кислородотерапия в течение 15 ч в день, контрольная группа кислород не получала. К концу наблюдения в течение 5 лет скончались 19 из 42 больных основной группы и 30 из 45 - контрольной [9]. В соответствии с выводами из исследований NOTT и MRC основаниями для назначения ДКТ больным ХОБЛ считается:

- 1) $p_{aO_2} \leq 7,3$ кПа или 55 мм рт.ст. в покое ($SaO_2 \leq 88\%$);
- 2) p_{aO_2} 55-59 мм рт.ст. (55-59 мм рт.ст., $SaO_2 = 89\%$) в сочетании с признаками легочного сердца, отеками, полицитемией ($Ht \geq 55\%$).

Было отмечено также, что проведение ДКТ сопровождалось снижением (NOTT) или стабилизацией (MRC) давления в легочной артерии. В более позднем проспективном исследовании отмечалось, что уровень давления в легочной артерии в первые пару лет ДКТ умеренно снижается, а затем возвращается к исходному уровню и стабилизируется [10].

ДКТ предупреждала эпизоды ночной десатурации (НД) у больных ХОБЛ и улучшала качество сна [11]. Не ясно, однако, насколько нормализация газового состава крови в ночное время сама по себе имеет значение для выживаемости пациентов [12].

На фоне ДКТ у больных ХОБЛ уменьшалась одышка, улучшались когнитивные функции, эмоциональное состояние и качество жизни в целом [13-16].

Проведение ДКТ существенно уменьшает частоту и длительность госпитализаций больных ХОБЛ [17]. Напротив, отказ от применения ДКТ ассоциировался с увеличением риска госпитализаций из-за обострений заболевания, отношение шансов 22,64, $p=0,007$ [18].

Считается, что продолжительность кислородотерапии в течение дня должна составлять не менее 15 ч. Увеличение продолжительности ДКТ до 24 ч в сутки не сопровождалось очевидным дальнейшим улучшением выживаемости [19] и снижением количества госпитализаций [20] у больных ХОБЛ. Кроме того, круглосуточное проведение ДКТ у больных ХОБЛ по сравнению с 12-часовым сопровождалось уменьшением чувствительности к CO_2 и подъемом p_aCO_2 [21]. Следует заметить, что сама по себе гиперкапния (как и гипокапния) является неблагоприятным прогностическим признаком для больных, получающих ДКТ [22].

ДКТ может применяться не только в случае ХОБЛ, но и при других заболеваниях, сопровождающихся хронической гипоксемией, в том числе при идиопатическом легочном фиброзе, МВ, первичной легочной артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Вплоть до настоящего времени, однако, отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, которые изучили бы эффективность ДКТ у таких больных.

Ретроспективная оценка результатов ДКТ при идиопатическом легочном фиброзе была выполнена в исследовании [23]. Пациенты были разделены на группы, получавшие преднизолон, КОЛХИЦИН (в том числе в сочетании) или остававшиеся без медикаментозного лечения. Части больных во всех группах назначалась ДКТ. Как различные медикаментозные режимы, так и применение ДКТ не оказывали существенного влияния на выживаемость больных. В другом наблюдении было показано, что добавление ДКТ к преднизолону заметно снижало давление в легочной артерии по сравнению с проведением только фармакотерапии [24].

Несмотря на то что кислородотерапия сравнительно широко применяется при МВ, повторно проводившийся метаанализ не выявил исследований, когда бы данный метод использовался более 15 ч в сутки и достаточно продолжительно [25]. В наблюдении [26] кислород назначался в ночные часы со средней продолжительностью 7 ч; существенных отличий по сравнению с контрольной группой в отношении смертности, частоты госпитализаций и прогрессирования заболевания не отмечалось.

Как и в случае с идиопатическим легочным фиброзом и МВ, ДКТ у больных первичной легочной артериальной гипертензией и ХСН обосновывается только косвенными предпосылками, вытекающими из выводов исследований NOTT и MRC. Как правило, ориентиром при назначении ДКТ в перечисленных случаях становится та же степень нарушений газового состава крови, что и у больных ХОБЛ.

Для больных нейромышечными заболеваниями и заболеваниями скелета грудной клетки более характерно развитие ХДН 2-го типа, что является основанием для проведения НВЛ. Тем не менее у некоторых пациентов наблюдается гипоксемия, которую не удается корректировать только с помощью НВЛ. В таких случаях дополнительно к НВЛ может быть назначена ДКТ.

Началу проведения ДКТ должны предшествовать уточнение диагноза заболевания, приведшего к ХДН, и возможная коррекция медикаментозного лечения. Следует помнить, что степень гипоксемии у пациента с ХДН может усугубиться в период обострения болезни и затем вернуться к исходному уровню. В ходе рандомизированного исследования был проанализирован эффект отсроченной оценки необходимости ДКТ у больных ХОБЛ. После клинической стабильности в течение 2 мес количество случаев, в которых применение данного метода оставалось обоснованным, уменьшалось на 36%, а через год наблюдения - на 15%, без существенного ухудшения показателей летальности, качества жизни и затрат на медицинскую помощь [27]. В соответствии с выводами еще одного исследования из общего количества пациентов, впервые получивших в период пребывания в стационаре рекомендацию о начале ДКТ, более чем у половины больных (50,5% случаев) после непродолжительного наблюдения (в среднем 2,6 мес) уже не наблюдалось критериев, служащих основанием для назначения терапии [28]. Даже при исходно стабильном течении ХОБЛ в группе больных с выраженной гипоксемией, предполагающей назначение ДКТ, через 3 мес наблюдения у трети пациентов измерялось p_aO_2 выше 59 мм рт.ст. [29].

Таким образом, оценка показаний к ДКТ нецелесообразно проводить в период ухудшения течения заболевания, когда больной, скорее всего, находится в стационаре. Обычно это делается через 2 мес после выписки, по мере стабилизации состояния. Если же из-за выраженной гипоксемии или повторных рецидивов заболевания ДКТ была все же назначена сразу, для уточнения показаний к ее продолжению необходимо организовать динамическое наблюдение за пациентом. Обследование пациента при уточнении показаний к ДКТ не должно ограничиваться определением только SpO_2 , которая является скрининговым показателем. Окончательное решение следует принимать только на основании повторных анализов газового состава артериальной крови. Анализы крови необходимо проводить и для уточнения необходимого потока кислорода в процессе его титрования. Особенно важно это делать, если у больного наблюдается гиперкапния, которая на фоне ДКТ может усугубиться.

Как уже отмечалось, считается, что продолжительность ДКТ в течение суток должна составлять не менее 15 ч. Эта позиция основывается на дизайнах исследований MRC, где ДКТ проводилась по 15 ч в сутки, и исследования NOTT, в ходе которого в группе, получавшей кислород круглосуточно, летальность была в 1,94 ниже в сравнении с 12-часовым (ночным) периодом.

Влияние продолжительности ДКТ на результаты лечения уточнялось также в исследовании [30]. При сравнении с группой больных ХОБЛ, которым кислород не назначался, выживаемость была выше как у тех пациентов, кто получал ДКТ менее 15 ч в сутки, так и у тех, кто пользовался кислородом 15 ч и более. Между двумя режимами ДКТ не наблюдалось существенных отличий выживаемости.

Дискутабельным остается вопрос, на какие величины оксигенации следует ориентироваться в процессе титрования потока кислорода. Скорость потока, выбранная после обследования в состоянии покоя, не всегда обеспечивает адекватную оксигенацию в течение суток, когда потребность в кислороде колеблется, например, из-за физической активности. Транзиторная гипоксемия может временно повысить давление в легочной артерии и риск аритмий, хотя не является их единственной причиной [31], и не ясно, способны ли такие колебания оксигенации нивелировать положительные эффекты ДКТ.

В исследовании MRC ДКТ начиналась со скорости 2 л/мин, с пошаговым повышением до достижения $pO_2 > 8$ кПа (60 мм рт.ст.), а в исследовании NOTT - с 1 л/мин с повышением по 1 л/мин до максимальных 4 л/мин, пока, наконец, pO_2 также не поднималось выше 8 кПа. Именно такой уровень pO_2 при проведении ДКТ считается целевым. Скорость потока не корректировалась в зависимости от величины оксигенации на фоне физических нагрузок. Известно, что продолжительность десатурации из-за физической активности у больных, получающих ДКТ и демонстрирующих p_aO_2 в покое не менее 60 мм рт.ст., составляет около четверти дневного времени [32]. Эпизодически SaO_2 на фоне нагрузок достигает 61-69% [33, 34]. Индивидуальное мониторирование SpO_2 в течение суток позволяло в дальнейшем скорректировать скорость потока кислорода в среднем с 2,5 до 1,2 л/мин одновременно с увеличением времени пребывания больного в течение дня с 24,6 до 52,8% в целевом диапазоне SpO_2 88-92%. Однако таким способом не получалось заметно повлиять на продолжительность эпизодов десатурации ниже 88% [35].

Эпизоды десатурации у больных происходят и во время сна. Они являются следствием снижения минутного объема вентиляции и нарушенной чувствительности к гипоксемии. В уже упоминавшемся исследовании [32] SaO_2 у больных ХОБЛ, получавших ДКТ, была ниже 90% около четверти продолжительности ночного времени. В схожем наблюдении [36] приблизительно в половине случаев больные ХОБЛ с удовлетворительной оксигенацией на фоне ингаляции кислородом в покое проводили треть ночного времени, при этом SaO_2 менее 90%. Риск ночной десатурации был выше у пациентов с $p_aCO_2 \geq 45$ мм рт.ст. и $p_aO_2 < 65$ мм рт.ст. В исследовании NOTT скорость потока кислорода увеличивалась для компенсации возможной десатурации во время сна на 1 л/мин без каких-либо побочных эффектов. Есть сведения, однако, что такой подход у больных ХОБЛ с гиперкапнией ассоциировался с нарастающим p_aCO_2 и респираторным ацидозом на следующее утро [37].

Таким образом, для коррекции скорости потока кислорода у конкретного больного требуется, как минимум, располагать сведениями о динамике показателей газового состава крови с учетом

физической активности в течение суток и эпизодов НД. Более того, если появляются опасения, что пациент, получив рекомендации изменять скорость потока кислорода, например на фоне нагрузок, будет в силу когнитивно-поведенческих и иных причин делать это некорректно, целесообразно предложить ему поддерживать постоянную величину потока.

Назначение ДКТ должно сопровождаться предоставлением пациентам информации о ключевых аспектах метода с помощью бесед, брошюр и т.д. Это позволяет заметно улучшить приверженность лечению. В исследовании [38] больные, прошедшие программу обучения, пользовались КК более 15 ч в сутки более чем в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой (82 и 44%) и лучше понимали необходимость его применения (93 и 41%).

Обучение пациентов иногда оказывается неэффективным, если оно проводится на этапе уточнения показаний к ДКТ, когда окончательное решение о назначении метода еще не принято, или если кислородотерапия рекомендуется на ограниченный срок, до проведения последующего дополнительного обследования. У больных в таких случаях могут формироваться завышенные ожидания по поводу возможностей данного лечения и психологический дискомфорт, если показания к ДКТ в дальнейшем не подтверждаются [39].

Результаты проведения ДКТ в значительной степени зависят от того, насколько успешно организовано динамическое наблюдение за пациентами, получающими кислород. Его целесообразность обусловлена целым рядом причин: необходимостью повторного подтверждения показаний к данному методу лечения, проверкой адекватности режима ДКТ и комплаенса больного и т.д.

Протокол наблюдения в исследованиях MRC и NOTT был составлен с учетом частоты титрования скорости потока кислорода 1 раз в 3 мес. В более позднем исследовании было отмечено, что уменьшение частоты наблюдения с 1 раза в 2 мес до 1 раза в полгода не приводило к увеличению частоты госпитализаций и случаев оказания неотложной помощи, длительности госпитализаций и уровня летальности, но позволяло снизить стоимость ДКТ [40].

Необходимость повторных домашних визитов к больному, получающему ДКТ, была освещена в ряде работ. При ретроспективном анализе данных о проведении ДКТ в группе из 97 пациентов было показано, что в 62% случаев не соблюдались требования по обслуживанию КК, в 63% - по скорости потока кислорода и длительности ДКТ в течение суток. Каждый четвертый пациент продолжал курить или сталкивался с пассивным курением [41]. По данным [42], лишь в 33% случаев продолжительность ДКТ в течение суток соответствовала рекомендациям, а длина шланга, идущего от концентратора, в 90% случаев ограничивала перемещения пациента в пределах дома. В ходе проспективного когорт-ного наблюдения 227 больных, получавших ДКТ, были разделены на две группы. В основной группе 2 раза в год проводилось плановое клинико-функциональное обследование пациентов в медицинском центре и, кроме того, каждые 2-3 мес больного на дому посещали специалисты: пульмонолог, медицинская сестра, реабилитолог (частота визитов зависела от запросов пациента или рекомендаций наблюдавшего его врача общей практики). К концу 10-летнего периода было показано, что в основной группе больных были ниже показатели смертности, обострений респираторного заболевания и госпитализаций в отделение неотложной помощи, если сравнивать с контрольной группой [43].

В сопоставимом исследовании программа наблюдения за пациентами из основной группы (46 больных) включала ежемесячный телефонный звонок, плановые осмотры на дому каждые 3 мес и дополнительные осмотры на дому или в медицинском центре по мере необходимости, в контрольную группу входили 48 человек. Через год наблюдения оказалось, что в основной группе частота и продолжительность госпитализаций меньше. Следствием этого стала существенная экономия финансовых затрат несмотря на стоимость реализации самой программы [44].

В ходе наблюдения необходимость продолжения ДКТ не подтверждается в ряде случаев. Как было показано при обследовании группы из 157 больных, лишь у 73 из них (46,5%) соблюдались все критерии проведения ДКТ [обоснованность назначения с учетом выраженности гипоксемии в покое, регулярность монитори-рования данных пульсоксиметрии, статус табакокурения (ТК)]. Особенно часто расхождения с официальными рекомендациями констатировались, когда ДКТ

первично назначали терапию, а не пульмоноологи [45]. Отсутствие показаний, недостаточная приверженность больного к лечению могут стать причиной отмены ДКТ.

Ночная кислородотерапия

Ночная кислородотерапия (НКТ) проводится, соответственно, только в ночные часы, без продолжения на этапе пробуждения и в дневное время. Развитию НД у тех пациентов, у кого дневное p_aO_2 остается выше 8 кПа (60 мм рт.ст.), способствует ухудшение вентиляционно-перфузионных отношений в легких из-за лежачего положения, а также снижение активности дыхательного центра во сне. НД, как правило, констатируют, если SpO_2 у пациента более 30% ночного времени опускается ниже 90%, часто это сочетается с умеренной гипоксемией днем.

Хотя в ряде случаев нарушения газового состава крови прогрессируют, не стоит рассматривать НД как транзиторную стадию, предшествующую падению p_aO_2 ниже 8 кПа (55 мм рт.ст.): эпизоды НД могут длительное время оставаться изолированными, не сопровождаясь десатурацией днем [46, 47].

Ряд авторов оценили распространенность НД у больных ХОБЛ. Было показано, что у тех пациентов, у кого сатурация кислородом днем была ниже 95%, НД выявлялась в 49,2% случаев. Это соответствовало 4,8% при пересчете на всю группу больных без учета дневной сатурации [48]. При обследовании 128 пациентов с ХОБЛ с умеренной гипоксемией в покое (56-69 мм рт.ст.) у 49 человек (38%) наблюдалась НД без признаков обструктивного апноэ сна [49].

Влияние НД и НКТ на прогноз ХОБЛ освещалось в ряде источников. В частности, эффективность НКТ была изучена в группе из 76 больных ХОБЛ с гипоксемией 7,4-9,2 кПа (56-69 мм рт.ст.) и НД. За двухлетний период наблюдения в подгруппе, где НКТ была назначена (41 пациент), летальность и уровень давления в легочной артерии существенно не отличались от характеристик контрольной группы (35 пациентов) [50]. В ходе рандомизированного трехлетнего исследования больным ХОБЛ с $p_aO_2 \geq 60$ мм рт.ст. и НД назначались кислород или комнатный воздух в ночные часы (две группы по 19 человек). Было подтверждено умеренное положительное влияние НКТ на величину давления в легочной артерии - снижение в среднем на 3,7 мм рт.ст. у тех, кто получал кислород, и повышение на 3,9 мм рт.ст. в контрольной группе. Выживаемость пациентов достоверно не отличалась [51]. В ретроспективном наблюдении за 169 больными ХОБЛ с $p_aO_2 > 60$ мм рт.ст. продолжительность жизни у пациентов с НД (77 пациентов) была меньше, чем у больных без НД (932 пациента), $2,89 \pm 1,7$ и $3,7 \pm 1,7$ лет соответственно ($p < 0,003$). Эффект НКТ в отношении выживаемости вновь отсутствовал [12]. НКТ у больных ХОБЛ с ночной гипоксемией не сопровождалась улучшением качества сна [52].

Ночная гипоксемия может диагностироваться у пациентов с ХСН. Этому способствуют: уменьшение вентиляции во время сна, рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания, расстройства дыхания во сне, ухудшение газообмена из-за вентиляционно-перфузионных нарушений.

Коррекция ночной гипоксемии у больных с ХСН включает в себя в первую очередь лечение основного заболевания. К дополнительным направлениям лечения относятся НКТ и методы респираторной поддержки. Результаты проведения НКТ у больных с ХСН и ночной гипоксемией неоднократно анализировались. Месячный курс НКТ со скоростью потока кислорода 2 л/мин у пациентов с ХСН и дыханием Чейна-Стокса приводил к улучшению качества сна со снижением индекса «апноэ/гиппноэ» (ИАГ) [53]. В сопоставимом по дизайну исследовании увеличение скорости потока кислорода с 2 до 4 л/мин сопровождалось более заметной динамикой ИАГ [54]. Кроме того, эффект НКТ оказывался значительнее у пациентов с более высоким уровнем p_aCO_2 [55]. При назначении НКТ со скоростью потока кислорода 2-3 л/мин у больных с застойной СН и дыханием Чейна-Стокса не только снижался ИАГ и увеличивалась общая продолжительность сна, но и улучшалось соотношение фаз медленного и быстрого сна [56]. Сведения о других эффектах НКТ выглядели противоречивыми. В исследованиях [57, 58], продолжавшихся 12 и 52 нед соответственно, НКТ назначали больным с ХСН II-III функциональных классов по классификации NYHA и центральными нарушениями дыхания. Лечение приводило к улучшению сократительной активности миокарда левого желудочка, к снижению класса СН, а также к улучшению качества жизни и переносимости физических нагрузок. Авторы не уточнили уровень

p_aO_2 у обследованных пациентов. Достоверных различий по частоте неблагоприятных кардиологических событий (при наблюдении в течение 52 нед), концентрации норадреналина, предсердного и мозгового натрийуретического пептидов в плазме выявлено не было. Те же авторы сообщали о том, что у пациентов, получавших НКТ более полугода, сокращались количество и продолжительность госпитализаций, частота обращений за неотложной помощью и амбулаторных посещений, что сопровождалось положительными фармакоэкономическими последствиями [59]. В рандомизированном перекрестном двойном слепом исследовании [60] больным с ХСН и дыханием Чейна-Стокса в течение недели попеременно назначали кислород или атмосферный воздух через носовые канюли. При проведении НКТ наряду с уменьшением продолжительности дыхания Чейна-Стокса и улучшением качества сна констатировалась положительная динамика когнитивной функции и толерантности к ФН.

Напротив, в других случаях достоверного улучшения сократительной активности миокарда при применении НКТ в течение 3 мес не наблюдалось [61], а при приеме на протяжении 4 нед было продемонстрировано уменьшение экскреции норадреналина с мочой [62]. Влияние НКТ на качество жизни, когнитивную функцию в упомянутых исследованиях показано не было. НКТ не вызывала достоверного снижения количества аритмий, в том числе желудочковых [63, 64].

МВ характеризуется прогрессирующей бронхиальной обструкцией, ДН и нарушениями сна (последние могут быть в том числе следствием кашля). Развитие ночных гипоксемии и гиперкапнии является для таких больных неблагоприятным прогностическим признаком. В ряде исследований предпринимались попытки уточнить влияние коррекции газового состава крови с помощью НКТ на течение МВ. Общим недостатком всех наблюдений было то обстоятельство, что количество пациентов не превышало 10-15 человек. В рандомизированном двойном слепом исследовании, продолжавшемся в среднем около 2 лет, больные получали через носовые канюли кислород или атмосферный воздух в ночные часы [26]. Исходное p_aO_2 у пациентов не превышало 65 мм рт.ст., а после титрования потока кислорода увеличивалось до 70 мм рт.ст. и выше. НКТ не приводила к отличиям по летальности, частоте госпитализаций и темпам прогрессирования заболевания. Авторы отметили лишь увеличение времени пребывания на учебе или на рабочем месте в группе НКТ и ухудшение - в контрольной группе. В наблюдении [65] больные МВ последовательно получали кислород или воздух в течение одной ночи. НКТ повышала SpO_2 , не приводила к клинически значимой гиперкапнии, но на качество сна не влияла. Отсутствие влияния НКТ на качество сна несмотря на улучшение оксигенации было отмечено и в исследованиях [66, 67]. В них, однако, НКТ, в отличие от методик вентиляционной поддержки, приводила к гиперкапнии. Совместное применение НКТ и вентиляционной поддержки нивелировало такое осложнение.

Течение интерстициального заболевания легких сопровождается развитием дневной и ночной гипоксемии, нарушением сна и ухудшением его качества. В исследовании [68] применение кислорода сравнивалось с подачей атмосферного воздуха. НКТ позволяла повысить SpO_2 у больных интерстициальным заболеванием легких в ночное время в среднем с 82,3 до 94,8%, что существенно уменьшало частоту сердечных сокращений и дыхательных движений, но не улучшало сон.

У больных нейромышечными заболеваниями прогрессирование дисфункции дыхательных мышц может приводить к НД (особенно в фазу быстрого сна) еще до развития ХДН 2-го типа. Было показано, что НД является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении выживаемости при мышечной дистрофии Дюшена [69]. Применение НКТ у таких пациентов с ночной гипоксемией и нормальной SpO_2 при пробуждении предупреждало НД, но не улучшало качество сна и сопровождалось увеличением продолжительности гипопноэ и апноэ [70]. Данные о p_aCO_2 в работе не приводились, поэтому трудно судить, способна ли НКТ в таких случаях провоцировать вентиляционную ДН.

Назначение НКТ рассматривалось также у больных с одышкой центрального генеза, в том числе с дыханием Чейна-Стокса, связанным со снижением чувствительности дыхательного центра к CO_2 , при синдроме обструктивного апноэ сна и гиповентиляции, связанной с ожирением. Как правило,

НКТ применялась наряду с методами вентиляционной поддержки, и отдельно ее значение не изучалось.

Таким образом, необходимость назначения НКТ при всех рассмотренных нозологиях остается спорной. Убедительных данных, что НКТ улучшает выживаемость пациентов, нет. Она может быть оправдана лишь у тех больных с НД, у которых, с одной стороны, оказывается неэффективной оптимизация медикаментозной терапии и, с другой стороны, нет показаний к применению ДКТ и методов респираторной поддержки (или если одна лишь респираторная поддержка не позволяет предупредить НД). При назначении НКТ важно не только подтвердить положительную динамику НД, но и исключить нарастание гиперкапнии.

Амбулаторная кислородная терапия

Амбулаторная кислородная терапия (АКТ) предполагает применение кислорода на фоне ФН и при повседневной активности. В тех случаях, когда у пациента нет показаний к ДКТ, но он сталкивается с десатурацией при выполнении ФН, АКТ способна на короткое время улучшить толерантность к ней. Авторы исследований пытались проанализировать как влияние АКТ на способность к разовому выполнению ФН, так и долгосрочные эффекты лечения, отражающие динамику физической активности и качества жизни больных. Преимущественно наблюдения касались больных ХОБЛ с умеренной гипоксемией или нормоксемией в покое. В крупном метаанализе (32 включенных рандомизированных контролируемых исследования, 865 пациент) было выявлено, что АКТ, проводившаяся во время ФН или повседневной активности, уменьшала одышку на 0,7 балла (при оценке по шкале от 0 до 10 баллов). Преимущественно это касалось тех больных, у которых десатурация с падением SaO_2 ниже 88% на фоне ФН не происходила, и ситуаций именно с ФН, а не с повседневной активностью, где динамика одышки была сочтена неубедительной. Отсроченный (тренирующий) эффект АКТ не подтвердился. Улучшение качества жизни благодаря АКТ также оказалось не вполне очевидным [71].

В другом метаанализе (4 рандомизированных контролируемых исследования, 331 пациент) авторы сообщили о более высоком качестве жизни у больных ХОБЛ при применении АКТ (домены «одышка», «усталость» по опроснику хронических респираторных заболеваний). Подтверждений тому, что АКТ влияет на выживаемость пациентов, получено не было [72]. В рандомизированном перекрестном исследовании было показано, что АКТ у больных ХОБЛ заметно повышала пиковую скорость выполнения ФН по сравнению с аналогичным показателем при подаче воздуха, но прироста силы при этом не наблюдалось [73].

АКТ можно применять при проведении программ легочной реабилитации. В исследовании [74] больные ХОБЛ, благодаря кислороду способные преодолеть дистанцию на 10% больше при выполнении шаттл-теста, были разделены на две группы. Пациенты в первой группе, наряду с легочной реабилитацией в течение 6-7 нед, получали АКТ, во второй группе им подавали воздух. Толерантность к ФН по данным шаттл-теста улучшалась в обеих группах, но в первой группе прибавка составила в среднем 204%, а во второй - только 77%.

В сопоставимое по дизайну исследование были включены больные без учета их исходной реакции на [кислород](#) [75]. АКТ не улучшала результаты легочной реабилитации (толерантность к ФН, качество жизни, количество обострений ХОБЛ) по сравнению с группой, которая получала воздух.

В метаанализе 33 исследований (620 больных ХОБЛ) прослежено долгосрочное влияние АКТ на толерантность к ФН в тесте с 6-минутной ходьбой или в шаттл-тесте, а также на интенсивность одышки по шкале Борга. Средняя продолжительность наблюдений составляла 8-12 нед. Достоверные различия между группами с АКТ и плацебо отсутствовали. В отношении качества жизни положительная динамика на фоне АКТ отмечалась только в тех исследованиях, где пациенты наблюдались исключительно в домашних условиях (домены «одышка» и «усталость» по опроснику хронических респираторных заболеваний). Если же протокол предполагал проведение программ легочной реабилитации, АКТ не приводила к существенным сдвигам качества жизни [76].

Небольшой метаанализ (3 рандомизированных контролируемых исследования, 98 пациентов) касался проведения АКТ у больных идиопатическим легочным фиброзом. Он не позволил сделать

какие-либо определенные выводы об эффективности АКТ в отношении толерантности к ФН, степени одышки и качества жизни у таких пациентов [77].

Назначение АКТ больным МВ с умеренной гипоксемией сопровождалось увеличением продолжительности выполнения ФН, повышало уровень SaO_2 и предупреждало десатурацию [78-80]. Вместе с тем проведение АКТ осложнялось тенденцией к гиперкапнии [25].

Обследование группы из 12 больных кифосколиозом с умеренной гипоксемией выявило, что АКТ уменьшала вероятность де-сатурации в тесте с 6-минутной ходьбой, выраженность одышки и время восстановления в сравнении с подачей воздуха, но не сопровождалась увеличением пройденной дистанции [81].

АКТ может назначаться и тем больным, кто уже получает ДКТ. Если такой пациент способен к умеренной активности, АКТ помогает ему выполнить ФН и, кроме того, обеспечивает достижение требуемой продолжительности ДКТ в течение суток (не менее 15 ч). Когда же больной, получающий ДКТ, уже полностью утратил мобильность, АКТ используется для обеспечения возможности транспортировки пациента в стационар и т.п.

Дополнительное изучение результатов исследования NOTT привело к выводу [82], что кислородотерапия с применением амбулаторных источников кислорода позволяла достичь большей продолжительности лечения в течение суток по сравнению со стационарными системами (в среднем 17,7 и 11,8 ч соответственно). Это обеспечивало превышение 15-часового порога, который считается достаточным для увеличения продолжительности жизни больных с гипоксемией в покое. Схожий результат был получен и в наблюдении [83], когда сравнивались два режима лечения - применение только стационарного источника кислорода или комбинирование стационарного и портативного источников в рамках ДКТ у больных ХОБЛ. При сочетанном подходе продолжительность ДКТ в течение суток увеличивалась в среднем с 14 до 17 ч. Пациенты, получавшие АКТ, могли проводить больше времени вне дома, хотя прочие функциональные характеристики групп заметно не отличались.

В перекрестном исследовании [84] были получены несколько иные данные. Авторы сравнивали три режима лечения посредством ДКТ, для которой использовали: а) только стационарный источник кислорода, б) стационарный источник и кислород из портативных баллонов, в) стационарный источник и сжатый воздух из портативных баллонов. Каждый режим выполнялся в течение 3 мес. Не только толерантность к ФН по данным теста с 6-минутной ходьбой и качество жизни (опросник госпиталя святого Георгия), но и продолжительность кислородотерапии в течение суток оказались сопоставимыми. Возможно, этому способствовало то обстоятельство, что при применении только стационарного источника кислорода продолжительность ДКТ в течение суток и так была достаточно высокой, около 18 ч. В другом перекрестном исследовании оценивалось поведение и время реакции больных ХОБЛ с гипоксемией в 20-минутном тесте, который имитировал управление автомобилем. Существенных преимуществ по сравнению с воздухом АКТ не продемонстрировала [85].

В целом сегодня считается, что АКТ может сопровождаться рядом положительных эффектов, но не следует рекомендовать ее в рутинной практике. В большей степени АКТ рассчитана на пациентов, не прекращающих активный образ жизни или получающих медицинские процедуры вне дома. Если у больного нет оснований для начала ДКТ, но он сталкивается с десатурацией на фоне умеренной ФН (в том числе при проведении программ легочной реабилитации), необходимо подтвердить, что АКТ действительно приводит к положительной динамике толерантности к ФН, а также убедиться в комплаенсе пациента. В тех случаях, когда требуется ДКТ, можно дополнительно назначить АКТ больным, которые иначе не могут получить требуемую продолжительность лечения в течение суток (15 ч) или не способны из-за выраженной гипоксемии и тяжести состояния выходить из дома, но готовы или вынуждены это делать, например для посещения медицинского центра.

Паллиативная кислородотерапия

Паллиативная кислородотерапия проводится с целью облегчить рефрактерную одышку на поздних стадиях заболеваний (чаще онкологических), когда все прочие методы медицинской помощи уже

исчерпаны. Считается, что задачей паллиативной кислородотерапии является не столько поддержание целевого уровня SaO_2 , сколько облегчение страданий больного [86].

Ряд исследований, анализировавших эффективность паллиативной кислородотерапии, сравнивали подачу кислорода с подачей воздуха. Корреляция между уровнем оксигенации крови и субъективным ощущением одышки была слабой. Независимо от степени гипоксемии, продолжительности паллиативной кислородотерапии в течение суток, способа подачи кислорода (через маску или через носовые канюли), продолжительности наблюдения за больными и т.д. существенного влияния паллиативной кислородотерапии на одышку не наблюдалось [87-90].

Как следствие, рекомендовать паллиативную кислородотерапию пациентам с рефрактерной одышкой, но без гипоксемии, нецелесообразно. Если при появлении гипоксемии другие методы оказываются неэффективными (и нет оснований для начала ДКТ), подход к назначению паллиативной кислородотерапии должен быть индивидуальным, учитывающим в том числе динамику одышки и качества жизни.

Краткосрочная кислородотерапия

ККТ предполагает непродолжительное (10-20 мин) применение кислорода в интермиттирующем режиме для уменьшения одышки, чаще всего непосредственно перед выполнением ФН или сразу после нее.

Как правило, эффект ККТ рассматривался у лиц без заметных нарушений газового состава крови в покое или с умеренной гипоксемией. Если у некоторых больных, включенных в исследование, p_aO_2 была ниже 55 мм рт.ст., отдельно об эффекте ККТ у таких пациентов не сообщалось [91]. Большинство авторов, проанализировавших назначение ККТ больным ХОБЛ как до, так и после выполнения ФН, существенных различий между кислородом и подачей воздуха не отметили. Толерантность к ФН (тест с 6-минутной ходьбой), выраженность одышки (шкала Борга), время субъективного и объективного восстановления после ФН оказывались сопоставимыми [92-94].

В другом исследовании удалось показать, что после выполнения больными ХОБЛ нагрузки на велоэргометре ККТ снижала динамическую гиперинфляцию. Тем не менее отличий по степени одышки по шкале Борга, если подавали кислород или воздух, не наблюдалось. Эффект ККТ не зависел и от развития десатурации в период выполнения теста [95].

В более длительном, полугодовом наблюдении после стационарного лечения обострения заболевания группа из 78 больных с тяжелым течением ХОБЛ была разделена на три подгруппы, получавшие, соответственно, кислород в режиме ККТ, воздух или общепринятое лечение [96]. Основной задачей была обозначена оценка качества жизни пациентов по опросникам хронических респираторных заболеваний, SF-36 и госпитальной шкале тревоги и депрессии. Эффект кислорода был отмечен только в отношении домена «эмоции» опросника хронических респираторных заболеваний. ККТ не влияла на количество повторных госпитализаций и внеплановых амбулаторных обращений за медицинской помощью. Как следствие, вероятно, в первые недели пациенты сравнительно часто пользовались баллонами с кислородом или сжатым воздухом, а затем крайне эпизодически. Таким образом, существенных оснований для того, чтобы рекомендовать ККТ больным ХОБЛ, до настоящего времени не выявлено.

Напротив, применение ККТ рассматривается как эффективный метод для симптоматического лечения приступов кластерной головной боли. Для нее характерны короткие приступы резкой односторонней боли, преимущественно вокруг одного из глаз. Кластерная головная боль развивается внезапно, до нескольких раз в сутки, в одно и то же время дня или ночи. Приступы боли могут продолжаться до нескольких недель и даже месяцев, обычно с последующими периодами длительных ремиссий (хотя в 10% случаев заболевание имеет хроническое течение). Проведенные рандомизированные исследования подтвердили, что в 75-78% случаев пациенты, получавшие в течение 15 мин 100% кислород, испытывали заметное уменьшение кластерной головной боли, в то время как при подаче воздуха улучшение отмечалось только в 20% случаев [97, 98]. Отсутствие реакции на ККТ ассоциировалось с курением в прошлые годы, более продолжительной болью и головными болями между приступами [99].

К оборудованию для проведения кислородотерапии на дому относятся источники кислорода, стационарные и портативные [КК, баллоны со сжатым кислородом, резервуары с жидким кислородом (ЖК)], средства доставки [носовые канюли, маски, транстрахеальные катетеры, кислородосберегающие устройства (КСУ)] и дополнительные устройства (увлажнители, средства для транспортировки).

Источники кислорода Кислородный концентратор

Кислородный концентратор (КК) является наиболее распространенным источником кислорода. С помощью электрического насоса устройство прокачивает атмосферный воздух через систему фильтрующих мембран, задерживающих азот. В результате содержание кислорода на выходе достигает $90 \pm 5\%$. Скорость подачи кислородной смеси зависит от мощности модели и может достигать 10 л/мин, хотя большинству больных для достижения целевого уровня p_aO_2 достаточно 2 л/мин [100]. Следует иметь в виду, что с увеличением скорости потока кислорода, особенно после 4 л/мин, концентрация кислорода в подаваемой смеси начинает снижаться [101, 102].

Для ДКТ в основном применяют КК стационарного типа. Мощность большинства из них позволяет обеспечивать подачу кислородной смеси со скоростью 4-5 л/мин. При необходимости большего потока два КК можно объединить с помощью Т-образной трубки. Считается, что применение КК оправдано, когда пациент пользуется кислородом более чем 1,4 ч в день [103]. При эксплуатации КК следует регулярно обслуживать аппарат, менять фильтры и помнить о том, что аппарат достигает требуемой мощности спустя некоторое время после включения. Работа КК сопровождается умеренным шумом.

Наряду со стационарными распространены переносные и портативные КК. Благодаря весу 4,5-8,6 и 3,3-4,5 кг соответственно и питанию от батарей они обеспечивают пациенту мобильность. Однако такие КК способны генерировать лишь сравнительно низкие скорости подачи кислородной смеси и работают в основном в интермиттирующем режиме, когда кислород подается только во время вдоха; последнее касается прежде всего портативных КК. Условие подачи при вдохе затрудняет применение портативных КК во время сна. Продолжительность работы переносных и портативных КК ограничена емкостью батарей и обычно составляет несколько часов.

Кислородный баллон

В кислородном баллоне (КБ) находится кислород, сжатый под высоким давлением. КБ имеет редуктор, снижающий давление кислорода до рабочего уровня.

Преимущественно распространены КБ небольшого объема (и веса), позволяющие проводить АКТ и ККТ. Для уменьшения веса изготавливают КБ из алюминия или композитных материалов. Крупные КБ обычно используются как резервные источники кислорода в случаях поломки КК или перебоев в электропитании, а также для заполнения портативных КБ. Некоторые модели КК позволяют самостоятельно заполнить КБ.

Жидкий кислород

ЖК получают путем охлаждения газа до низких температур. Для хранения ЖК используются сосуды Дьюара различных размеров. Крупные сосуды с ЖК эксплуатируются в домашних условиях, небольших размеров - для АКТ. Как и с КБ, запас ЖК в переносных сосудах можно пополнять из резервуара большого объема.

Сравнение различных источников кислорода

Исследования, проводившиеся в данной области, касались источников кислорода различных типов (КК, КБ, ЖК), сравнительных характеристик стационарных и портативных устройств, а также целесообразности сочетания стационарного и портативного устройств у одного пациента. Чаще всего авторы оценивали различные виды портативных источников кислорода. В частности, в течение непродолжительных периодов наблюдения или с помощью нагрузочных тестов сравнивались переносной КБ (для транспортировки которых использовалась тележка) и более легкий портативный КБ [103], стандартный КБ и КБ, заполняемый из КК [104], портативные КБ,

сосуд с ЖК, КБ, заправляемый из КК, и КК [105], портативные КК и сосуд с ЖК [106], портативные КК и КБ [107]. Во всех перечисленных случаях сообщалось о сопоставимых параметрах: времени эксплуатации устройств больными в течение суток, уровнях SpO₂, толерантности к ФН (тест с 6-минутной ходьбой), выраженности одышки.

В исследовании [108] применение ЖК в рамках АКТ сопоставляли с использованием КБ, когда более продолжительным было время терапии в течение недели и время, проведенное вне дома (что подразумевало расширение повседневной активности). Хотя толерантность к ФН, выраженность одышки и качество жизни вновь не зависели от источника кислорода, пациенты предпочитали ЖК, поскольку считали, что заправлять сосуд Дьюара проще, чем КБ, весил сосуд Дьюара меньше, и одной заправки хватало на большее время.

В 12-месячном наблюдении [83] авторы сравнили проведение ДКТ с помощью только стационарного КК, с одной стороны, или КК в сочетании с портативными КБ или ЖК - с другой. Любой портативный источник позволял повысить продолжительность лечения в течение суток с преодолением 15-часового порога независимо от того, каким конкретно устройством пользовался больной, КБ или ЖК. Выбор между КБ и ЖК никак не был связан с клинико-функциональными характеристиками двух групп пациентов.

Напротив, переход от использования комбинации стационарного и портативного КК или стационарного и портативного источника ЖК к применению только портативного КК оборачивался тем, что время пребывания в течение суток с SpO₂ менее 90% увеличивалось с 18,4 до 37,1% [109]. Примечательно, что субъективное предпочтение к эксплуатации одного источника вместо двух больные высказывали несколько чаще (43% против 36%, в 21% случаев пациенты затруднились с ответом).

В соответствии с протоколом исследования [110] пациенты, у которых констатировались показания к ДКТ, первые 6 мес пользовались стационарным КК, а следующие шесть - стационарным и портативным сосуда Дьюара для ЖК. Перевод на ЖК сопровождался увеличением не только среднего времени кислородотерапии в течение суток, с 13,7 до 18,9 ч, но и увеличением дистанции 6-минутной ходьбы и качества жизни (опросник больницы святого Георгия). Схожие выводы были сделаны после наблюдательного исследования, где были сопоставлены результаты ДКТ в двух группах

больных: в первой группе подавляющее большинство пациентов пользовалось только КК, во второй - или КК и ЖК (около 3/4 случаев), или только ЖК. Во второй группе средняя продолжительность кислородотерапии оказалась выше, чем в первой (21,7 и 15,2 ч соответственно), и пациенты были активнее в повседневной жизни [111].

По сравнению с КК применение ЖК характеризуется повышением не только средней продолжительности ДКТ в течение суток, но и приверженности пациентов к лечению [112]. Если в группе КК пациенты проводили лечение больше 15 ч в сутки лишь в 12,9% случаев, то в группе ЖК эта величина составляла 42,5%. Наряду с улучшением качества жизни использование ЖК оборачивалось более существенными затратами на лечение по сравнению с КК [113].

Относительная дешевизна эксплуатации и отсутствие зависимости больного от централизованных служб снабжения кислородом послужили основными причинами, почему по сравнению с другими источниками кислорода КК получили преимущественное распространение в Российской Федерации.

Средства доставки кислорода: носовые канюли и маски, кислородосберегающие устройства и трансрахеальные катетеры

Методы доставки кислорода зависят от потребностей пациента и условий оказания медицинской помощи. Кроме того, из соображений пожарной безопасности средства доставки кислорода снабжают предохранителем-термодатчиком. Он расположен перед носовыми канюлями или маской и прекращает подачу кислорода в случае воспламенения.

Носовые канюли и маски

Чаще всего кислород вдыхается через носовые канюли, которые наиболее оптимальны с точки зрения соотношения удобства для пациента и необходимости лечения более 15 ч в сутки. Они изготавливаются из мягкого пластика или силикона, имеют небольшой вес и дополнительно фиксируются петлей за ушными раковинами больного. Пациент одновременно вдыхает кислород через носовые канюли и атмосферный воздух, концентрация кислорода в котором (FiO_2) при низких скоростях подачи повышается умеренно, у здоровых добровольцев - на 3,8% на каждый л/мин [114]. Эффективность подачи кислорода через носовые канюли зависит от частоты дыхания и характера заболевания, которое обуславливает необходимость кислородотерапии. В уже упомянутой работе [114] эти колебания были сравнительно небольшими, FiO_2 изменялась не столько из-за учащения дыхания, сколько из-за открытого рта (-2,4% при 15 дыхательных движениях в минуту и потоке 2 л/мин). Однако у больных ХОБЛ FiO_2 при подаче кислорода с одной и той же скоростью (2 л/мин) варьировала от 23,7 до 34,9% [115].

При низких скоростях подачи кислорода (1-2 л/мин) показатели газового состава крови у больных ХОБЛ, пользовавшихся или носовыми канюлями, или масками Вентури, оказывались сопоставимыми [116]. Следует помнить, что при использовании носовых канюль комплаенс пациентов был гораздо выше, чем в случае применения масок Вентури [117]. Вместе с тем с увеличением частоты дыхательных движений и риска развития гиперкапнии маски Вентури, позволяющие более стабильно поддерживать уровень FiO_2 у больного, становятся предпочтительнее [118]. Выбор в пользу маски является оправданным также в случае спутанного сознания или деменции у пациента.

Как показало перекрестное исследование [119], по сравнению с масками Вентури более надежными для поддержания p_aO_2 при низкой скорости потока кислорода и без риска гиперкапнии являются маски OxyMask и их модификации. В них имеется диффузор, позволяющий подводить O_2 непосредственно к ноздрям и рту пациента, а также уменьшить или даже исключить контакт маски с лицом. Это делает лечение заметно более комфортным. В нескольких перекрестных сопоставлениях средств доставки такого типа (OxyArm) и носовых канюль эффективность подачи кислорода была сравнимой. Если сначала большинство пациентов проявляли интерес к OxyArm, то через четыре недели применения больные в 44% случаев выражали желание отказаться от дальнейшего применения и вернуться к носовым канюлям. В основном пациентам не нравилось, что для правильной фиксации устройства OxyArm необходимо крепление, которое чересчур туго, с точки зрения больных, охватывает голову [120, 121].

Кислородосберегающие устройства

КСУ позволяют доставлять кислород только в период вдоха, что уменьшает расход кислорода до 50% [122] и расширяет возможность применения портативных источников (особенно портативных КБ с ограниченным запасом кислорода). Простыми по конструкции КБУ являются носовые канюли с небольшим резервуаром (Oxymizer), который заполняется постоянным потоком кислорода во время фазы выдоха. С началом вдоха накопленный болюс (20-50 мл в зависимости от частоты дыхания и соотношения вдоха и выдоха) пополняет фоновый поток, в итоге усиливая интенсивность кислородотерапии [123]. В перекрестном исследовании по сравнению с традиционными носовыми канюлями Oxymizer заметно удлинял время выполнения больными ХОБЛ нагрузки на велоэргометре и увеличивал SpO_2 с 90,4 до 93,5% [124]. Преимущества Oxymizer имели место только в случае потока 4-6 л/мин, при подаче 2-3 л/мин существенных отличий не наблюдалось. Это заметно ограничивает применение такого КСУ при проведении ДКТ.

Более распространены КСУ, которые снабжены сенсорным датчиком, определяющим фазы дыхательного цикла. Датчик управляет клапаном, прерывающим поток кислорода во время выдоха. Если в течение некоторого времени датчик не может определить начало вдоха, например из-за развившегося апноэ, клапан автоматически открывается для постоянной подачи кислорода. Разновидностью таких КСУ являются образцы, способные благодаря дополнительному контроллеру работать в «пульсовом» режиме: небольшое количество кислорода подается с повышенной скоростью (до 10 л/мин) в самом начале вдоха. «Пульсовой» режим позволяет дополнительно снизить расход кислорода. При сопоставимых показателях SaO_2/SpO_2 , в том числе в ночное время, и толерантности к ФН (шаттл-тест) такие КСУ были до 4 раз экономичнее в

сравнении с постоянной подачей кислорода [125-127]. Благодаря настройкам КСУ можно регулировать объем болюса кислорода в зависимости от частоты дыхательных движений и минутного объема вентиляции. Некоторые КСУ автоматически реагируют на изменение мониторируемой SpO_2 , позволяя минимизировать количество десатураций [128].

В исследовании [129] «пульсовой» режим сравнили с постоянной подачей кислорода через обычные носовые канюли или через канюли с резервуаром. В то время как в группе больных ХОБЛ толерантность к ФН по данным теста с 6-минутной ходьбой была сравнимой, у больных интерстициальным заболеванием легких при «пульсовом» режиме десатурация происходила чаще. По предположению авторов, это было связано с тем, что частота дыхательных движений у больных ХОБЛ сразу после теста составляла в среднем 23 в минуту, а при интерстициальном заболевании легких - 32 в минуту, поэтому характеристики сенсорного датчика оказывались недостаточными.

Вариабельность способности разных моделей КСУ предотвращать десатурацию отмечали и другие авторы [130]. В уже упомянутом наблюдении [129] даже больные интерстициальным заболеванием легких гораздо чаще выбирали КСУ с «пульсовым» режимом, нежели канюли с резервуаром, хотя именно последние показали себя наиболее эффективными в отношении профилактики гипоксемии на фоне ФН.

Подача кислорода через транстрахеальный катетер

При транстрахеальной подаче кислород поступает через катетер, который устанавливают между вторым и третьим кольцами трахеи. В сравнении с подачей через носовые канюли это уменьшает анатомическое мертвое пространство, как следствие, позволяет расходовать меньше кислорода и облегчает работу дыхания. Однако такой способ применяется редко из-за возможного смещения катетера, необходимости ухода за ним и потенциальных осложнений (закупорка катетера слизью, инфекции и др.).

Дополнительные устройства для кислородотерапии (увлажнители, тележки и рюкзаки)

Дополнительные устройства для проведения кислородотерапии имеют существенное значение в улучшении комплаенса пациентов к лечению.

Увлажнители

Увлажнение кислорода предпринимается для предупреждения его подсушивающего эффекта, особенно при высокой скорости подачи или у пациентов с бронхиальной гиперсекрецией (МВ, бронхоэктазы). Для увлажнения кислород обычно пропускают через дистиллированную воду.

Большинство пациентов, получающих ДКТ, пользуются увлажнителями [41]. Вместе с тем метаанализ 27 рандомизированных контролируемых исследований (8876 пациентов) не выявил существенных преимуществ увлажнения кислорода при низких скоростях его потока. Отсутствие увлажнения не приводило к учащению жалоб на сухость в носу и в горле, носовые кровотечения, дискомфорт в грудной клетке или запах кислорода и не вызывало изменений SpO_2 [131].

Увлажненный и сухой кислород в равной степени ухудшали мукоцилиальный клиренс в носу, без достоверных отличий в отношении показателей функции внешнего дыхания, медиаторов воспаления в носовой жидкости, частоте кашля и проблем со сном [132].

Подаваемый кислород составляет сравнительно небольшую часть дыхательного объема человека, и даже если кислород не увлажняется, это легко компенсируется увеличением поступления влаги из верхних дыхательных путей; альтернативой может быть повышение влажности комнатного воздуха на несколько процентов [133]. Таким образом, увлажнение кислорода в рассмотренных наблюдениях не обладало подтвержденными преимуществами. В большей степени оно оправдано у пациентов с трахеостомой, у которых не происходит естественное согревание и увлажнение воздуха в верхних дыхательных путях.

Даже при регулярной замене воды эксплуатация увлажнителей при проведении ДКТ сопряжена с риском их контаминации патогенной флорой [134]. Чтобы предупредить такую опасность, были предложены мембранные увлажнители. С их помощью кислород насыщается водяными парами,

которые нагнетаются через мембрану. Поры мембраны слишком мелкие, чтобы через них могли проникнуть бактерии и грибы [135, 136].

Средства для транспортировки кислородного оборудования

Даже портативные источники кислорода имеют существенный вес, их эксплуатация во многом зависит от каталок, тележек, рюкзаков и т.п. В ходе опроса 1777 пациентов 84% респондентов главным недостатком портативных КК называли чрезмерный вес аппаратов [137]. Более половины больных (52%) использовали каталку для транспортировки КК, остальные - сумку/рюкзак (33,5%) или прибегали к помощи родственников и социальных работников (14,5%).

В проводившихся исследованиях использование каталок для транспортировки портативных источников кислорода (при сопоставлении с переноской на плече) достоверно улучшало результаты выполнения больными ХОБЛ нагрузочных тестов, особенно при очень низкой толерантности к ФН [138, 139].

Меры безопасности при проведении кислородотерапии на дому

Проведение кислородотерапии само по себе сопряжено с риском пожаров и получения ожогов. В популяционном исследовании [140] было уточнено количество случаев ожогов у больных, получавших ДКТ. Были проанализированы сведения о 23 741 пациенте в Дании и 7754 пациентах в Швеции, болевших преимущественно ХОБЛ. Больные включались в исследование начиная с 01.01.2000 и наблюдались или до отмены ДКТ, или до летального исхода, или до 31.12.2009. Частота ожогов составила 49 на 28 798 человек/лет в Дании и 12/14 146 - в Швеции.

Ведущей причиной пожаров при кислородотерапии считается ТК. Оно приводит к тяжелым последствиям - ожогам лица и дыхательных путей, необходимости интубации, нередко - к гибели пациентов, получающих кислород. Количество летальных исходов по этой причине исчисляется десятками случаев [141-143]. Не являются исключением повторные ожоги у больных, уже пострадавших однажды от ТК при проведении ДКТ [144].

Несмотря на то что ТК рассматривается как противопоказание к назначению ДКТ, частота его продолжения на фоне лечения достигает ~20% случаев, и далеко не все больные могут самостоятельно прекратить курить [145, 146]. В рамках оказания медицинской помощи в отказе от ТК больным, получающим ДКТ, были разработаны специальные программы. В программах, в частности, подчеркивается опасность пожаров при продолжении ТК на фоне ДКТ. В исследовании [38] сообщалось, что в результате выполнения такой программы в основной группе только один пациент из 45 (2%) продолжал курить, в то время как в контрольной группе (41 человек) курильщиками оставались 6 (15%).

Регулярный контроль за соблюдением правил пожарной безопасности является одной из задач наблюдения за больными, получающими кислород. Источник кислорода следует располагать вдали от каминов и печей, газовой плиты и нагревательных приборов. Не допускается эксплуатация КК во влажных помещениях и в местах возможного попадания воды.

Оборудование не должно мешать больному и членам его семьи перемещаться по дому, особенно когда у них есть заболевания, связанные с нарушением вестибулярных, зрительных и двигательных функций. В противном случае появляется опасность повреждения кислородных шлангов, травм от падений. Если в доме несколько этажей и больному сложно подняться по лестнице, целесообразно рассмотреть установку второго источника кислорода.

Пациента и членов его семьи необходимо снабдить письменной инструкцией и схемами, подробно поясняющими все детали эксплуатации кислородного оборудования. После этого важно убедиться, что инструкция изучена больным и что он способен выполнять все предусмотренные требования. Опасение, что правила будут нарушаться, может стать основанием для отказа от проведения кислородотерапии.

Перед назначением кислородотерапии следует указать больному на необходимость отказа от ТК. Если пациент продолжает курить, следует повторно рекомендовать отказ от ТК. Решение о назначении кислородотерапии курящему пациенту необходимо

принимать в индивидуальном порядке, с учетом его готовности отказаться от табака и предложив ему медицинскую помощь в отказе от ТК. Кроме того, следует проинформировать пациента о недопустимости пользования электронными сигаретами и зарядными устройствами.

Косметические средства на масляной основе и вазелин могут поддерживать горение в присутствии кислорода. Пациента необходимо проинформировать, что он может пользоваться средствами только на водной основе.

Пациент, члены его семьи и лица, осуществляющие уход, не должны пытаться самостоятельно устранить неисправности печного отопления, газовых плит и электрических приборов, способных вызвать воспламенение, менять скорость подачи кислорода. Допустима эксплуатация только сертифицированного кислородного оборудования.

Список литературы

1. Heffner J.E. The story of oxygen // *Respir. Care*. 2013. Vol. 58, N 1. P. 18-31.
DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.01831>
2. Ekström M., Ahmadi Z., Larsson H., Nilsson T., Wahlberg J., Ström K.E. et al. A nationwide structure for valid long-term oxygen therapy: 29-year prospective data in Sweden // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017. Vol. 12. P. 3159-3169. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S140264>
3. Ringbaek T.J., Lange P. Trends in long-term oxygen therapy for COPD in Denmark from 2001 to 2010 // *Respir. Med*. 2014. Vol. 108, N 3. P. 511-516. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.025>
4. Fuhrman C., Boussac-Zarebska M., Roche N., Delmas M.C. Long-term oxygen therapy in France, 2006-2011 // *Rev. Mal. Respir*. 2014. Vol. 31, N 5. P. 421-429.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2013.06.007> [article in French]
5. Kida K., Motegi T., Ishii T., Hattori K. Long-term oxygen therapy in Japan: history, present status, and current problems // *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2013. Vol. 81, N 5. P. 468-478.
6. Donner C.F., Ambrosino N., Goldstein R. ed. *Pulmonary Rehabilitation*. London : Hodder Education, 2005. 412 p.
7. Hardinge M., Annandale J., Bourne S., Cooper B., Evans A., Freeman D. et al.; British Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults // *Thorax*. 2015. Vol. 70, suppl. 1. P. i1-43. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206865>
8. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group // *Ann. Intern. Med*. 1980. Vol. 93, N 3. P. 391-398.
9. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party // *Lancet*. 1981. Vol. 1, N 8222. P. 681-686.
10. Zieliński J., Tobiasz M., Hawryłkiewicz I., Sliwiński P., Pałasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study // *Chest*. 1998. Vol. 113, N 1. P. 65-70.
11. Calverley P.M., Brezinova V., Douglas N.J., Catterall J.R., Flenley D.C. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema // *Am. Rev. Respir. Dis*. 1982. Vol. 126, N 2. P. 206-210.
12. Fletcher E.C., Donner C.F., Midgren B., Zielinski J., Levi-Valensi P., Braghiroli A. et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin de-saturation // *Chest*. 1992. Vol. 101, N 3. P. 649-655.

13. Hjalmarson A., Waterloo K., Dahl A., Jorde R., Viitanen M. Effect of long-term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Neurol.* 1999. Vol. 42, N 1. P. 27-35.
14. Borak J., Sliwiński P., Tobiasz M., Górecka D., Zieliński J. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy // *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1996. Vol. 51, N 1. P. 7-11.
15. Eaton T., Lewis C., Young P., Kennedy Y., Garrett J.E., Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life // *Respir. Med.* 2004. Vol. 98, N 4. P. 285-293.
16. Sahin H., Varol Y., Naz I., Tuksavul F. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD patients receiving long-term oxygen therapy // *Clin. Respir. J.* 2018. Vol. 12, N 4. P. 1439-1446. DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.12680>
17. Ringbaek T.J., Viskum K., Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20, N 1. P. 38-42.
18. Garcia-Aymerich J., Monsó E., Marrades RM., Escarrabill J., Fé-lez M.A., Sunyer J. et al.; EFRAM Investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164, N 6. P. 1002-1007.
19. Ahmadi Z., Sundh J., Bornefalk-Hermansson A., Ekström M. Long-term oxygen therapy 24 vs 15 h/day and mortality in chronic obstructive pulmonary disease // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 9. Article ID e0163293. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163293>
20. Sundh J., Ahmadi Z., Ekström M. Daily duration of long-term oxygen therapy and risk of hospitalization in oxygen-dependent COPD patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 2623-2628. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S167523>
21. Fleetham J.A., Bradley C.A., Kryger M.H., Anthonisen N.R. The effect of low flow oxygen therapy on the chemical control of ventilation in patients with hypoxemic COPD // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980. Vol. 122, N 6. P. 833-840.
22. Ahmadi Z., Bornefalk-Hermansson A., Franklin K.A., Midgren B., Ekström M.P. Hypoand hypercapnia predict mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease: a population-based prospective study // *Respir. Res.* 2014. Vol. 15. P. 30. DOI: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-30>
23. Douglas W.W., Ryu J.H., Schroeder D.R. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161, N 4. Pt 1. P. 1172-1178.
24. Poloński L., Krzywiecki A., Polońska A., Tendera M., Cwiertka P., Oklek K. et al. [Effects of long term oxygen therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. I. Effect on the course of the primary disease and on pulmonary circulation] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1995. Vol. 94, N 4. P. 331-336. [article in Polish]
25. Elphick H.E., Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 7. CD003884. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003884.pub4>

26. Zinman R., Corey M., Coates A.L., Canny G.J., Connolly J., Levison H. et al. Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients // *J. Pediatr.* 1989. Vol. 114, N 3. P. 368-377.
27. Guyatt G.H., Nonoyama M., Lacchetti C., Goeree R., McKim D., Heels-Ansdell D. et al. A randomized trial of strategies for assessing eligibility for long-term domiciliary oxygen therapy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 172, N 5. P. 573-580.
28. Chaney J.C., Jones K., Grathwohl K., Olivier K.N. Implementation of an oxygen therapy clinic to manage users of long-term oxygen therapy // *Chest.* 2002. Vol. 122, N 5. P. 1661-1667.
29. Levi-Valensi P., Weitzenblum E., Pedinielli J.L., Racineux J.L., Du-woos H. Three-month follow-up of arterial blood gas determinations in candidates for long-term oxygen therapy. A multicentric study // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986. Vol. 133, N 4. P. 547-551.
30. Gulbas G., Gunen H., In E., Kilic T. Long-term follow-up of chronic obstructive pulmonary disease patients on long-term oxygen treatment // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66, N 2. P. 152-157.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02833.x>
31. Jones A.Y., Yu W.C., Mok N.S., Yeung O.Y., Cheng H.C., Dean E. Exercise-induced desaturation and electrocardiogram changes in people with severe lung disease: an exploratory investigation of 25 serial cases // *Heart Lung.* 2006. Vol. 35, N 6. P. 397-404.
32. Morrison D., Skwarski K.M., MacNee W. The adequacy of oxygenation in patients with hypoxic chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term domiciliary oxygen // *Respir. Med.* 1997. Vol. 91, N 5. P. 287-291.
33. Sliwiński P., Lagosz M., Górecka D., Zieliński J. The adequacy of oxygenation in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy assessed by pulse oximetry at home // *Eur. Respir. J.* 1994. Vol. 7, N 2. P. 274-278.
34. Soguel Schenkel N., Burdet L., de Muralt B., Fitting J.W. Oxygen saturation during daily activities in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 1996. Vol. 9, N 12. P. 2584-2589.
35. Zhu Z., Barnette R.K., Fussell K.M., Michael Rodriguez R., Canoni-co A., Light R.W. Continuous oxygen monitoring-- a better way to prescribe long-term oxygen therapy // *Respir. Med.* 2005. Vol. 99, N 11. P. 1386-1392.
36. Plywaczewski R., Sliwinski P., Nowinski A., Kaminski D., Zieliński J. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy // *Chest.* 2000. Vol. 117, N 3. P. 679-683.
37. Samolski D., Tárrega J., Antón A., Mayos M., Martí S., Farrero E. et al. Sleep hypoventilation due to increased nocturnal oxygen flow in hypercapnic COPD patients // *Respirology.* 2010. Vol. 15, N 2. P. 283-288. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01665.x>
38. Peckham D.G., McGibbon K., Tonkinson J., Plimbley G., Pantin C. Improvement in patient compliance with long-term oxygen therapy following formal assessment with training // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92, N 10. P. 1203-1206.
39. Eaton T.E., Grey C., Garrett J.E. An evaluation of short-term oxygen therapy: the prescription of oxygen to patients with chronic lung disease hypoxic at discharge from hospital // *Respir. Med.* 2001. Vol. 95, N 7. P. 582-587.
40. Cottrell J.J., Openbrier D., Lave J.R., Paul C., Garland J.L. Home oxygen therapy. A comparison of 2- vs 6-month patient reevaluation // *Chest.*

1995. Vol. 107, N 2. P. 358-361.

41. Godoy I., Tanni S.E., Hernandez C., Godoy I. The importance of knowing the home conditions of patients receiving long-term oxygen therapy

// Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. Vol. 7. P. 421-425.

DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S31378>

42. Shiner R.J., Zaretsky U., Mirali M., Benzaray S., Elad D. Evaluation of domiciliary long-term oxygen therapy with oxygen concentrators // Isr.

J. Med. Sci. 1997. Vol. 33, N 1. P. 23-29.

43. Rizzi M., Grassi M., Pecis M., Andreoli A., Taurino A.E., Sergi M. et al. A specific home care program improves the survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving long term oxygen therapy // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2009. Vol. 90, N 3. P. 395-401.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.08.223>

44. Farrero E., Escarrabill J., Prats E., Maderal M., Manresa F. Impact of a hospital-based home-care program on the management of COPD patients receiving long-term oxygen therapy // Chest. 2001. Vol. 119, N 2.

P. 364-369.

45. Verduri A., Ballerin L., Simoni M., Cellini M., Vagnoni E., Roversi P. et al. Poor adherence to guidelines for long-term oxygen therapy (LTOT) in two Italian university hospitals // Intern. Emerg. Med. 2014. Vol. 9, N 3. P. 319-324. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0898-2>

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0898-2>

46. Chaouat A., Weitzenblum E., Kessler R., Schott R., Charpentier C., Levi-Valensi P. Et al. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation // Eur. Respir. J. 2001. Vol. 17, N 5. P. 848-855.

47. Casanova C., Hernandez M.C., Sanchez A., García-Talavera I., de Torres J.P., Abreu J. et al. Twenty-four-hour ambulatory oximetry monitor-

ing in COPD patients with moderate hypoxemia // Respir. Care. 2006. Vol. 51, N 12. P. 1416-1423.

48. Lewis C.A., Fergusson W., Eaton T., Zeng I., Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life

and sleep // Thorax. 2009. Vol. 64, N 2. P. 133-138. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.2007.088930>

49. Lacasse Y., Sériès F., Vujovic-Zotovic N., Goldstein R., Bourbeau J., Lecours R. et al. Evaluating nocturnal oxygen desaturation in COPD-revised // Respir. Med. 2011. Vol. 105, N 9. P. 1331-1337.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.04.003>

doi.org/10.1016/j.rmed.2011.04.003

50. Chaouat A., Weitzenblum E., Kessler R., Charpentier C., Enrhart M., Schott R. et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients // Eur. Respir. J. 1999. Vol. 14, N 5. P. 1002-1008.

51. Fletcher E.C., Luckett R.A., Goodnight-White S., Miller C.C., Qian W., Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg // Am. Rev.

Respir. Dis. 1992. Vol. 145, N 5. P. 1070-1076.

52. McKeon J.L., Murree-Allen K., Saunders N.A. Supplemental oxygen and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease //

Thorax. 1989. Vol. 44, N 3. P. 184-188.

53. Krachman S.L., Nugent T., Crocetti J., D'Alonzo G.E., Chatila W. Effects of oxygen therapy on left ventricular function in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure // *J. Clin. Sleep Med.* 2005. Vol. 1, N 3. P. 271-276.
54. Hu K., Yang J., Chen X.Q., Yu C.P., Zhao J.L. [Comparison of oxygen therapy with nasal continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic congestive heart failure] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2005. Vol. 44, N 10. P. 759-763. [article in Chinese]
55. Javaheri S., Ahmed M., Parker T.J., Brown C.R. Effects of nasal O₂ on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure // *Sleep.* 1999. Vol. 22, N 8. P. 1101-1106.
56. Hanly P.J., Millar T.W., Steljes D.G., Baert R., Frais M.A., Kryger M.H. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure // *Ann. Intern. Med.* 1989. Vol. 111, N 10. P. 777-782.
57. Sasayama S., Izumi T., Seino Y., Ueshima K., Asanoi H.; CHF-HOT Study Group. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration // *Circ. J.* 2006. Vol. 70, N 1. P. 1-7.
58. Sasayama S., Izumi T., Matsuzaki M., Matsumori A., Asanoi H., Mo-momura S. et al. CHF-HOT Study Group. Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea // *Circ. J.* 2009. Vol. 73, N 7. P. 1255-1262.
59. Seino Y., Imai H., Nakamoto T., Araki Y., Sasayama S. CHF-HOT. Clinical efficacy and cost-benefit analysis of nocturnal home oxygen therapy in patients with central sleep apnea caused by chronic heart failure // *Circ. J.* 2007. Vol. 71, N 11. P. 1738-1743.
60. Andreas S., Clemens C., Sandholzer H., Figulla H.R., Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. Vol. 27, N 6. P. 1486-1490.
61. Broström A., Hubbert L., Jakobsson P., Johansson P., Fridlund B., Dahlström U. Effects of long-term nocturnal oxygen treatment in patients with severe heart failure // *J. Cardiovasc. Nurs.* 2005. Vol. 20, N 6. P. 385-396.
62. Staniforth A.D., Kinnear W.J., Starling R., Hetmanski D.J., Cowley A.J. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration // *Eur. Heart J.* 1998. Vol. 19, N 6. P. 922-928.
63. Hagenah G., Andreas S., Clemens C., Figulla H.R., Kreuzer H. [Nocturnal oxygen administration and cardiac arrhythmias during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure] // *Z. Kardiol.* 1996. Vol. 85, N 6. P. 435-441. [article in German].
64. Nakao Y.M., Ueshima K., Yasuno S., Sasayama S. Effects of nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and central sleep apnea: CHF-HOT study // *Heart Vessels.* 2016. Vol. 31, N 2. P. 165-172. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0592-6>
65. Spier S., Rivlin J., Hughes D., Levison H. The effect of oxygen on sleep, blood gases, and ventilation in cystic fibrosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984. Vol. 129, N 5. P. 712-718.
66. Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10, N 9. P. 1999-2003.
67. Milross M.A., Piper A.J., Norman M., Becker H.F., Willson G.N., Grunstein R.R. et al. Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163, N 1. P. 129-134.

68. Vazquez J.C., Pérez-Padilla R. Effect of oxygen on sleep and breathing in patients with interstitial lung disease at moderate altitude // *Respiration*. 2001. Vol. 68, N 6. P. 584-589.

69. Phillips M.F., Smith P.E., Carroll N., Edwards R.H., Calverley P.M. Nocturnal oxygenation and prognosis in Duchenne muscular dystrophy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 160, N 1. P. 198-202.

70. Smith P.E., Edwards R.H., Calverley P.M. Oxygen treatment of sleep hy-poxaemia in Duchenne muscular dystrophy // *Thorax*. 1989. Vol. 44, N 12. P. 997-1001.

71. Ekström M., Ahmadi Z., Bornefalk-Hermansson A., Abernethy A., Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy //

Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 11. CD006429.

DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006429.pub3>

72. Ameer F., Carson K.V., Usmani Z.A., Smith B.J. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypox-aemic at rest // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 6. CD000238.

DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858>

73. Neunhauserer D., Steidle-Kloc E., Weiss G., Kaiser B., Niederseer D., Hartl S. Et al. Supplemental oxygen during high-intensity exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Med.* 2016. Vol. 129, N 11. P. 1185-1193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.023>

org/10.1016/j.amjmed.2016.06.023

74. Liu Y., Gong F. Ambulatory oxygen improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation in selected patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Exp. Ther. Med.* 2019. Vol. 18, N 5. P. 4081-4089.

DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8026>

75. Ringbaek T., Martinez G., Lange P. The long-term effect of ambulatory oxygen in normoxaemic COPD patients: a randomised study // *Chron. Respir. Dis.* 2013. Vol. 10, N 2. P. 77-84. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479972312473135>

org/10.1177/1479972312473135

76. Ejiofor S.I., Bayliss S., Gassamma A., Turner A.M. Ambulatory oxygen for exercise-induced desaturation and dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Systematic review and meta-analysis // *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2016. Vol. 3, N 1. P. 419-434. DOI: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.3.1.2015.0146>

doi.org/10.15326/jcopdf.3.1.2015.0146

77. Sharp C., Adamali H., Millar A.B. Ambulatory and short-burst oxygen for interstitial lung disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016.

Vol. 7. CD011716. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011716>.

pub2

78. Marcus C.L., Bader D., Stabile M.W., Wang C.I., Osher A.B. et al.

Supplemental oxygen and exercise performance in patients with cystic fibrosis with severe pulmonary disease // *Chest*. 1992. Vol. 101, N 1.

P. 52-57.

79. McKone E.F., Barry S.C., FitzGerald M.X., Gallagher C.G. The role of supplemental oxygen during submaximal exercise in patients with cystic fibrosis // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20, N 1. P. 134-142.

80. Hayes D. Jr, Wilson K.C., Krivchenia K., Hawkins S.M.M., Balfour-Lynn I.M., Gozal D. et al. Oxygen supplementation during exercise in

cystic fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol. 199, N 3. P. e5-e23.

DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2276ST>

81. Jones D.J., Paul E.A., Bell J.H., Wedzicha J.A. Ambulatory oxygen therapy in stable kyphoscoliosis // Eur. Respir. J. 1995. Vol. 8, N 5. P. 819823.

82. Petty T.L., Bliss P.L. Ambulatory oxygen therapy, exercise, and survival with advanced chronic obstructive pulmonary disease (the Nocturnal Oxygen Therapy Trial revisited) // Respir. Care. 2000. Vol. 45, N 2.

P. 204-211.

83. Vergeret J., Brambilla C., Mounier L. Portable oxygen therapy: use and benefit in hypoxaemic COPD patients on long-term oxygen therapy //

Eur. Respir. J. 1989. Vol. 2, N 1. P. 20-25.

84. Lacasse Y., Lecours R., Pelletier C., Babin R., Maltais F. Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD // Eur. Respir.

J. 2005. Vol. 25, N 6. P. 1032-1038.

85. Pretto J.J., McDonald C.F. Acute oxygen therapy does not improve cognitive and driving performance in hypoxaemic COPD // Respirology. 2008. Vol. 13, N 7. P. 1039-1044.

DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440->

1843.2008.01392.x

86. Tiep B., Carter R., Zachariah F., Williams A.C., Horak D., Barnett M. et al. Oxygen for end-of-life lung cancer care: managing dyspnea and

hypoxemia // Expert Rev. Respir. Med. 2013. Vol. 7, N 5. P. 479-490.

DOI: <https://doi.org/10.1586/17476348.2013.816565>

87. Philip J., Gold M., Milner A., Di Iulio J., Miller B., Spruyt O. A randomized, double-blind, crossover trial of the effect of oxygen on dyspnea

in patients with advanced cancer // J. Pain Symptom Manage. 2006.

Vol. 32, N 6. P. 541-550.

88. Uronis H.E., Currow D.C., McCrory D.C., Samsa G.P., Abernethy A.P. Oxygen for relief of dyspnoea in mildly or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis // Br. J. Cancer. 2008.

Vol. 98, N 2. P. 294-299. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604161>

89. Currow D.C., Agar M., Smith J., Abernethy A.P. Does palliative home oxygen improve dyspnoea? A consecutive cohort study

// Palliat. Med. 2009. Vol. 23, N 4. P. 309-316. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269216309104058>

90. Abernethy A.P., McDonald C.F., Frith P.A., Clark K., Herndon J.E.

2nd, Marcello J. et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial // Lancet. 2010. Vol. 376, N 9743.

P. 784-793. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61115-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61115-4)

91. Quantrill S.J., White R., Crawford A., Barry J.S., Batra S., Whyte P. et al. Short burst oxygen therapy after activities of daily living in the home in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2007. Vol. 62, N 8.

P. 702-705.

92. Nandi K., Smith A.A., Crawford A., MacRae K.D., Garrod R., Seed W.A. et al. Oxygen supplementation before or after submaximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2003.

Vol. 58, N 8. P. 670-673.

93. Lewis C.A., Eaton T.E., Young P., Kolbe J. Short-burst oxygen immediately before and after exercise is ineffective in nonhypoxic COPD patients // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 22, N 4. P. 584-588.

94. O'Driscoll B.R., Neill J., Pulakal S., Turkington P.M. A crossover study of short burst oxygen therapy (SBOT) for the relief of exercise-induced breathlessness in severe COPD // *BMC Pulm. Med.* 2011. Vol. 11. P. 23.

DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-23>

95. Stevenson N.J., Calverley P.M. Effect of oxygen on recovery from maximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease //

Thorax. 2004. Vol. 59, N 8. P. 668-672.

96. Eaton T., Fergusson W., Kolbe J., Lewis C.A., West T. Short-burst oxygen therapy for COPD patients: a 6-month randomised, controlled

study // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27, N 4. P. 697-704.

97. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation // *Headache*. 1981. Vol. 21, N 1. P. 1-4.

98. Cohen A.S., Burns B., Goadsby P.J. High-flow oxygen for treatment of

cluster headache: a randomized trial // *JAMA*. 2009. Vol. 302, N 22.

P. 2451-2457. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1855>

99. Backx A.P., Haane D.Y., De Ceuster L., Koehler P.J. Cluster headache and oxygen: is it possible to predict which patients will be relieved? A retrospective cross-sectional correlation study // *J. Neurol.* 2010. Vol. 257, N 9. P. 1533-1542. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5569-5>

100. Home controls of a sample of 2,414 oxygen concentrators. Sous-Commission Technique ANTADIR // *Eur. Respir. J.* 1991. Vol. 4, N 2. P. 227-231.

101. Gould G.A., Scott W., Hayhurst M.D., Flenley D.C. Technical and clinical assessment of oxygen concentrators // *Thorax*. 1985. Vol. 40, N 11. P. 811-816.

102. Johns D.P., Rochford P.D., Streeton J.A. Evaluation of six oxygen concentrators // *Thorax*. 1985. Vol. 40, N 11. P. 806-810.

103. Jackson M., Shneerson J. An evaluation of the use of concentrators for domiciliary oxygen supply for less than 8 h day⁻¹ // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92, N 2. P. 250-255.

104. Cuvelier A., Nuir J.F., Chakroun N., Aboab J., Onea G., Benhamou D. Refillable oxygen cylinders may be an alternative for ambulatory oxygen therapy in COPD // *Chest*. 2002. Vol. 122, N 2. P. 451-456.

105. Strickland S.L., Hogan T.M., Hogan R.G., Sohal H.S., McKenzie W.N.,

Petroski G.F. A randomized multi-arm repeated-measures prospective study of several modalities of portable oxygen delivery during assessment of functional exercise capacity // *Respir. Care*. 2009. Vol. 54, N 3. P. 344-349.

106. Nasilowski J., Przybylowski T., Zielinski J., Chazan R. Comparing supplementary oxygen benefits from a portable oxygen concentrator and a liquid oxygen portable device during a walk test in COPD patients on long-term oxygen therapy // *Respir. Med.* 2008. Vol. 102, N 7. P. 1021-1025.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.02.005>

107. Khor Y.H., McDonald C.F., Hazard A., Symons K., Westall G., Glas-

pole I. et al. Portable oxygen concentrators versus oxygen cylinder during walking in interstitial lung disease: a randomized crossover trial // *Respirology*. 2017. Vol. 22, N 8. P. 1598-1603. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13083>

108. Lock S.H., Blower G., Prynne M., Wedzicha J.A. Comparison of liquid and gaseous oxygen for domiciliary portable use // *Thorax*. 1992. Vol. 47, N 2. P. 98-100.

109. Yáñez A.M., Prat J.P., Álvarez-Sala J.L., Calle M., Díaz Lobato S., Garcia Gonzalez J.L. et al. Oxygenation with a single portable pulse-dose oxygen-conserving device and combined stationary and portable oxygen delivery devices in subjects with COPD // *Respir. Care*.

2015. Vol. 60, N 3. P. 382-387. DOI: <https://doi.org/10.4187/resp-care.03470>

110. Czajkowska-Malinowska M., Poł tyn B., Ciesielska A., Kruża K., Je-sionka P. Comparison of the results of long term oxygen therapy in patients treated sequentially using stationary or a portable source of

oxygen // *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012. Vol. 80, N 4. P. 308-316. [article in Polish]

111. Su C.L., Lee C.N., Chen H.C., Feng L.P., Lin H.W., Chiang L.L. Comparison of domiciliary oxygen using liquid oxygen and concentrator in northern Taiwan // *J. Formos. Med. Assoc.* 2014. Vol. 113, N 1. P. 2332. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.03.013>

112. Katsenos S., Charisis A., Daskalopoulos G., Constantopoulos S.H., Vassiliou M.P. Long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: the use of concentrators and liquid oxygen systems in north-western Greece // *Respiration*. 2006. Vol. 73, N 6.

P. 777-782.

113. Andersson A., Ström K., Brodin H., Alton M., Boman G., Jakobsson P. et al. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 12, N 6.

P. 1284-1289.

114. O'Reilly Nugent A., Kelly P.T., Stanton J., Swanney M.P., Graham B.,

Beckert L. Measurement of oxygen concentration delivered via nasal cannulae by tracheal sampling // *Respirology*. 2014. Vol. 19, N 4.

P. 538-543. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.12268>

115. Bazuaye E.A., Stone T.N., Corris P.A., Gibson G.J. Variability of inspired oxygen concentration with nasal cannulas // *Thorax*. 1992.

Vol. 47, N 8. P. 609-611.

116. Ward J.J., Gracey D.R. Arterial oxygen values achieved by COPD patients breathing oxygen alternately via nasal mask and nasal cannula //

Respir. Care. 1985. Vol. 30, N 4. P. 250-255.

117. Costello R.W., Liston R., McNicholas W.T. Compliance at night with low flow oxygen therapy: a comparison of nasal cannulae and Venturi face

masks // *Thorax*. 1995. Vol. 50, N 4. P. 405-406.

118. Green I.D. Choice of method for administration of oxygen // *Br. Med. J.*

1967. Vol. 3, N 5565. P. 593-596.

119. Beecroft J.M., Hanly P.J. Comparison of the OxyMask and Venturi mask in the delivery of supplemental oxygen: pilot study in oxygen-dependent patients // *Can. Respir. J.* 2006. Vol. 13, N 5. P. 247-252.

120. Dinesen T., McDonald L., McDonald S., DuVall D. A comparison of the OxyArm oxygen delivery device and standard nasal cannulae in chronic obstructive pulmonary disease patients // *Respir. Care*. 2003. Vol. 48, N 2. P. 120-123.

121. Paul J., Otvos T. Comparison of nasal cannulas and the OxyArm in patients requiring chronic domiciliary oxygen therapy // *Can. Respir. J*. 2006. Vol. 13, N 8. P. 421-426.

122. Domingo C., Roig J., Coll R., Klamburg J., Izquierdo J., Ruiz-Manzano J. et al. Evaluation of the use of three different devices for nocturnal oxygen therapy in COPD patients // *Respiration*. 1996. Vol. 63, N 4. P. 230-235.

123. Moore-Gillon J.C., George R.J., Geddes D.M. An oxygen conserving nasal cannula // *Thorax*. 1985. Vol. 40, N 11. P. 817-819.

124. Gloeckl R., Heinzelmann I., Matthaei M., Seeberg S., Damisch T., Jerrentrup A. et al. Benefits of an oxygen reservoir cannula versus a conventional nasal cannula during exercise in hypoxemic COPD patients: a crossover trial // *Respiration*. 2014. Vol. 88, N 5. P. 399-405.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000368165>

125. Gould G.A., Hayhurst M.D., Scott W., Flenley D.C. Clinical assessment of oxygen conserving devices in chronic bronchitis and emphysema // *Thorax*. 1985. Vol. 40, N 11. P. 820-824.

126. Garrod R., Bestall J.C., Paul E., Wedzicha J.A. Evaluation of pulsed dose oxygen delivery during exercise in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 1999. Vol. 54, N 3. P. 242-244.

127. Chatburn R.L., Lewarski J.S., McCoy R.W. Nocturnal oxygenation using a pulsed-dose oxygen-conserving device compared to continuous flow // *Respir. Care*. 2006. Vol. 51, N 3. P. 252-256.

128. Rice K.L., Schmidt M.F., Buan J.S., Lebahn F., Schwarzock T.K. AccuO2 oximetry-driven oxygen-conserving device versus fixed-dose oxygen devices in stable COPD patients // *Respir. Care*. 2011. Vol. 56, N 12. P. 1901-1905.

129. Martí S., Pajares V., Morante F., Ramón M.A., Lara J., Ferrer J. et al. Are oxygen-conserving devices effective for correcting exercise hypoxemia? // *Respir. Care*. 2013. Vol. 58, N 10. P. 1606-1613.

DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.02260>

org/10.4187/respcare.02260

130. Braun S.R., Spratt G., Scott G.C., Ellersieck M. Comparison of six oxygen delivery systems for COPD patients at rest and during exercise

// *Chest*. 1992. Vol. 102, N 3. P. 694-698.

131. Wen Z., Wang W., Zhang H., Wu C., Ding J., Shen M. Is humidified

better than non-humidified low-flow oxygen therapy? A systematic review and meta-analysis // *J. Adv. Nurs*. 2017. Vol. 73, N 11. P. 2522-2533. DOI: <https://doi.org/10.1111/jan.13323>

DOI: <https://doi.org/10.1111/jan.13323>

132. Franchini M.L., Athanazio R., Amato-Lourenço L.F., Carreirão-Neto W., Saldiva P.H., Lorenzi-Filho G. et al. Oxygen with cold bubble humidification is no better than dry oxygen in preventing mucus dehydration, decreased mucociliary clearance, and decline in

pulmonary function // *Chest*. 2016. Vol. 150, N 2. P. 407-414.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.035>

133. Miyamoto K. [Is it necessary to humidify inhaled low-flow oxygen or low-concentration oxygen?] // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2004. Vol. 42, N 2. P. 138-144. [article in Japanese]

134. Pendleton N., Cheesbrough J.S., Walshaw M.J., Hind C.R. Bacterial

colonisation of humidifier attachments on oxygen concentrators prescribed for long term oxygen therapy: a district review // *Thorax*.

1991. Vol. 46, N 4. P. 257-258.

135. Burioka N., Takano K., Suyama H., Chikumi H., Hoshino E., Sasaki T. Efficacy of newly developed pressure swing adsorption type oxygen concentrator with membrane humidifier: comparison with conventional oxygen concentrator with bubble water humidifier // Intern. Med. 1997. Vol. 36, N 12. P. 861-864.

136. Burioka N., Takano K., Chikumi H., Suyama H., Sako T., Sasaki T. Clinical and in vitro evaluation of membrane humidifier that does not require addition of water // Respir. Med. 2000. Vol. 94, N 1. P. 71-75.

137. Mayoralas Alises S., Caneiras C., Díaz-Lobato S. A telephone-based survey of current trends, habits and beliefs in patients receiving portable oxygen therapy in Madrid, Spain // ERJ Open Res. 2019. Vol. 5, N 2. pii:

00059-2018. DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00059-2018>

138. Leggett R.J., Flenley D.C. Portable oxygen and exercise tolerance in patients with chronic hypoxic cor pulmonale // Br. Med. J. 1977. Vol. 2, N 6079. P. 84-86.

139. Crisafulli E., Costi S., De Blasio F., Biscione G., Americi F., Penza S. et al. Effects of a walking aid in COPD patients receiving oxygen therapy // Chest. 2007. Vol. 131, N 4. P. 1068-1074.

140. Tanash H.A., Ringbaek T., Huss F., Ekström M. Burn injury during long-term oxygen therapy in Denmark and Sweden: the potential role of

smoking // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017. Vol. 12. P. 193197.

DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S119949>

141. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal fires associated with smoking during long-term oxygen therapy - Maine, Massachusetts, New Hampshire, and Oklahoma, 2000-2007 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2008. Vol. 57, N 31. P. 852-854.

142. Amani H., Lozano D.D., Blome-Eberwein S. Brother, have you got a light? Assessing the need for intubation in patients sustaining burn injury secondary to home oxygen therapy // J. Burn Care Res.

2012. Vol. 33, N 6. P. e280-e285. DOI: <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31824d1b3c>

143. Al Kassis S., Savetamal A., Assi R., Crombie R.E., Ali R., Moores C. et al. Characteristics of patients with injury secondary to smoking on home oxygen therapy transferred intubated to a burn center // J. Am. Coll. Surg. 2014. Vol. 218, N 6. P. 1182-1186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.055>

144. Carlos W.G., Baker M.S., McPherson K.A., Bosslet G.T., Sood R.,

Torke A.M. Smoking-related home oxygen burn injuries: continued

cause for alarm // Respiration. 2016. Vol. 91, N 2. P. 151-155. DOI: <https://doi.org/10.1159/000443798>

145. Cornette A., Petitdemange I., Briancon S., Burlet C., PoluJ.M. Evaluation of smoking in chronic severe respiratory insufficiency patients treated with long-term oxygen at home // Rev. Mal. Respir. 1996. Vol. 13, N 4. P. 405-411. [article in French]

146. Lacasse Y., Krishnan J.A., Maltais F., Ekström M. The impact of the Danish Oxygen Register on adherence to guidelines for long-term oxygen therapy in COPD patients // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon.

Dis. 2019. Vol. 14. P. 1299-1304. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S204391>

Глава 6. Неинвазивная вентиляция легких при хронической дыхательной недостаточности

НЕИНВАЗИВНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

НВЛ является вариантом респираторной поддержки без инвазивного доступа (через носовые или лицевые маски, шлемы), с использованием всех известных вспомогательных режимов вентиляции [1].

В течение последних 20 лет наблюдается постоянно растущий интерес к использованию НВЛ для лечения ХГДН у больных ХОБЛ, который способствовал появлению большого количества контролируемых рандомизированных исследований, различных клинических случаев и публикаций.

В конце 1930-х гг. американские специалисты E.P. Poulton, D.M. Oхon и A.L. Varach впервые предложили НВЛ с использованием лицевых масок для лечения кардиогенного отека легких при помощи метода спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (Coninuous Positive Airway Pressure, CPAP) [2]. Неудобство использования первых масок ограничило дальнейшее распространение методики. В 1981 г. K. Sullivan предложил носовую маску для CPAP-терапии пациентам с синдромом обструктивного апноэ сна [3]. С 1983 г. Rideau стал использовать носовые маски для длительной НВЛ [4].

Проведенные в середине 1980-х гг. исследования показали, что НВЛ существенно улучшает клиническую картину и корректирует параметры газообмена у больных с ХДН на фоне нейромышечных заболеваний, кифосколиоза, идиопатической центральной гиповентиляции [5]. Однако эффективность НВЛ при ХДН у пациентов с ХОБЛ длительное время не была однозначно продемонстрирована: исследования были небольшими или неконтролируемыми [6].

Исследования, для которых характерно большее количество пациентов и рандомизированный дизайн, также не показали каких-либо (или только очень ограниченных) преимуществ в газообмене, функции легких, симптомах или HRQoL (health-related quality of life) [7]. Так, Casanova et al. не обнаружили значительного снижения летальности среди пациентов, получавших НВЛ в дополнение к стандартной помощи (включая ДКТ). Хотя после 3 мес лечения в группе, где использовалась НВЛ, процент пациентов, нуждающихся в госпитализации, был меньше (5% против 15%; $p < 0,05$), но через 6 мес эта разница не была заметной [8]. В исследовании Clini et al. представлено наблюдение 122 пациентов в течение 24 мес, в стабильном периоде ХОБЛ также не было обнаружено значительного эффекта добавления НВЛ на риск смерти [9]. Однако они наблюдали положительное влияние НВЛ на p_aCO_2 , одышку и качество жизни.

Снижение риска смерти на фоне использования НВЛ у больных ХОБЛ было продемонстрировано McEvoy et al. 144 пациента с ХОБЛ были разделены на две группы: группа 1 - ДКТ, группа 2 - ДКТ и НВЛ [10]. В группе НВЛ и ДКТ риск смерти был ниже [HR 0,63; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,40-0,99], но разница между группами находилась на границе статистической значимости. Использование НВЛ не оказало влияния на объем форсированного выдоха за 1 с (ОФV₁) или параметры газообмена.

Противоречивые результаты применения НВЛ у пациентов с ХОБЛ, полученные в ранних исследованиях, во многом объясняются отсутствием стандартизации выборки пациентов и методов лечения, использованием различных настроек аппаратов НВЛ.

В 2011 г. были опубликованы выводы исследования Recover, в котором было изучено, насколько успешным является включение НВЛ в мультидисциплинарную программу легочной реабилитации при стабильной тяжелой ХОБЛ [11]. Было показано, что добавление НВЛ снижало ЧСС и одышку, а также, что особенно важно, стабилизировало или даже улучшило ОФV₁ в течение всего периода исследования в течение 2 лет.

Köhnlein et al. [12] показали в большом РКИ, что лечение пациентов с ХОБЛ, страдающих тяжелой формой ХГДН, с помощью НВЛ значительно улучшает выживаемость. 195 пациентов в стабильном состоянии были распределены либо в группу НВЛ и стандартной терапии (у всех пациентов это

включало ДКТ, но не легочную реабилитацию), либо в группу, получавшую только стандартную терапию. Добавление НВЛ к стандартной терапии привело к повышению выживаемости от 77% в группе со стандартной терапией до 88% в группе, получавшей НВЛ и стандартную терапию. Кроме уменьшения выраженности гиперкапнии, в среднем на 20% улучшались ОФВ₁, толерантность к физической нагрузке и HRQoL.

Windisch et al. в нескольких исследованиях показали, что при использовании НИ-НВЛ - с высоким давлением на вдохе и большей частотой дыхания - может быть достигнуто значительное снижение, а во многих случаях - нормализация р_aCO₂ и значительное улучшение р_aO₂ [13]. Пилотные исследования НИ-НВЛ привели к многоцентровому проспективному рандомизированному исследованию с участием 195 пациентов с ХОБЛ в стабильном периоде заболевания, с ХГДН и средним р_aCO₂ = 51,9 мм рт.ст. Параметры вентиляции в группе НИ-НВЛ были установлены для достижения р_aCO₂ ниже на ≥20% от исходного уровня, или <48,1 мм рт.ст. Контрольную группу составили пациенты с ХОБЛ, которых лечили традиционно: применялись фармакотерапия и ДКТ (при показаниях). Главной конечной точкой была смерть в течение года после включения в исследования. Среднее значение «инспираторное дыхание (IPAP)/экспираторное дыхание (EPAP)» составило 21,6±4,7/4,8±1,6 см H₂O, количество вдохов - 16,1±3,6/мин (у 69% пациентов частота вспомогательных вдохов превышала 14/мин), а среднее время вентиляции в течение дня составило 5,9±3,1 ч. Через год после начала лечения в контрольной группе 31 из 93 пациентов (33%) умер, в группе НИ-НВЛ - 12 из 102 пациентов (12%; HR=0,24; 95% ДИ = 0,11-0,49). В группе НИ-НВЛ также наблюдалось значительное улучшение р_aCO₂, pH и ОФВ₁. Это было первое многоцентровое исследование, которое показало, что НВЛ, применяемая при ХДН у пациентов с ХОБЛ, может снизить риск смерти. В вышеупомянутом исследовании Köhnelein et al. стремились максимально снизить нагрузку на дыхательные мышцы и р_aCO₂, что не было основной целью НВЛ, использовавшейся во многих предыдущих исследованиях [12].

В течение длительного времени не было конкретных рекомендаций, когда следует инициировать НВЛ у пациентов с ХОБЛ и ХДН. Однако ситуация изменилась после проведения двух крупных исследований РКП (Rescue и HOT-NMV). Struik et al. в исследовании Rescue оценивали эффективность НВЛ в группе пациентов (n=201), госпитализированных по причине развития острой дыхательной недостаточности в ходе обострения ХОБЛ, у которых гиперкапния (авторы приняли точку отсчета: р_aCO₂=52,5 мм рт.ст.) сохранялась >48 ч после окончания НВЛ, использованной во время периода обострения [14]. В группе НВЛ вспомогательная вентиляция использовалась с IPAP/EPAP 19,2±3,4/4,8±1,0 см H₂O и частотой дыхания 15±3 в минуту. Основной конечной точкой была смерть в течение года после начала исследования. Авторы не показали статистически значимых различий касательно выживаемости, частоты обострений или частоты повторных госпитализаций. Как и в других исследованиях, более выраженное снижение р_aCO₂ было обнаружено в группе НВЛ по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение.

Несколько иной подход к применению НВЛ у пациентов после обострения ХОБЛ с ДН был представлен Murphy et al. (HOT-NMV) [15]. В это рандомизированное многоцентровое исследование были включены пациенты (n=116), у которых через 2-4 нед после обострения сохранялась ДН с р_aCO₂ >53 мм рт.ст. После рандомизации 59 пациентов сформировали группу с фармакотерапией и ДКТ, а 57 - группу, в которой НВЛ также использовалась в домашних условиях. Медиана и межквартильный интервал (IQR) EPAP/IPAP составляли 24 (22-26)/4 (4-5) см H₂O, а частота дыхания - 14 (14-16) в минуту. Основной конечной точкой этого исследования была повторная госпитализация или смерть. Медиана времени и IQR до повторной госпитализации или смерти в контрольной группе составили 1,4 (0,5-3,9) мес, а в группе НВЛ - 4,3 (1,3-13,8) мес (HR = 0,49; 95% ДИ = 0,31-0,77; p=0,002). В группе НВЛ также наблюдалось значительное снижение числа обострений (3,8 против 5,1 обострений/год). Однако следует отметить, что процент смертей в группе НВЛ (28%) существенно не отличался от зарегистрированного в контрольной группе (32%).

В настоящее время в литературе продолжается дискуссия относительно длительного применения НВЛ в домашних условиях у больных ХОБЛ с ХГДН. Несмотря на то что клиническая эффективность использования НВЛ у этой когорты пациентов была продемонстрирована в

многочисленных исследованиях, длительное время не было рекомендаций о сроках назначения и показаниях для НВЛ. Кроме того, технологии, позволяющие использовать НВЛ на дому, постоянно эволюционируют: появляются новые режимы вентиляции, изменяются интерфейсы, позволяющие улучшить комфорт и приверженность пациентов. Быстро развивающиеся методы телемедицины способствуют тому, что инициирование НВЛ все чаще происходит в домашних условиях.

Патофизиология

Целями любой респираторной терапии являются улучшение газообмена (нормализация газового состава крови), разрешение респираторного дистресса (снижение кислородной цены дыхания и предотвращение развития утомления дыхательной мускулатуры).

В настоящее время точный механизм воздействия НВЛ на функцию легких является недостаточно изученным. Предполагается, что влияние НВЛ на газообмен обеспечивается снижением нагрузки на респираторные мышцы, уменьшением гиперинфляции легких и улучшением вентиляционно-перфузионных отношений.

Прогрессирование ХОБЛ приводит к дисбалансу между силой инспираторных мышц и нагрузкой на дыхательную систему. Причинами снижения инспираторной мышечной активности являются гиперинфляция, приводящая к уплощению диафрагмы, изменения непосредственно в мышечных волокнах диафрагмы, такие как снижение содержания миозина, повышенный оксидативный стресс, повреждение саркомер, что приводит к снижению ее силы и выносливости. Нагрузка на инспираторные мышцы увеличивается из-за укорочения вдоха, обструкции дыхательных путей и внутреннего положительного давления в конце выдоха, возникающего вследствие неполного опорожнения легких в конце выдоха [16]. НВЛ приводит к уменьшению нагрузки на дыхательные мышцы, что подтверждено исследованием Duiverman M.L. et al., показавшими, что использование высоких уровней IPAP способствует снижению активности дыхательных мышц при электромиографии [17].

Влияние НВЛ на гиперинфляцию впервые было продемонстрировано Diaz et al. [18], которые показали значительное снижение остаточного объема и внутреннего положительного давления в конце выдоха на фоне НВЛ. У пациентов НВЛ использовалась 3 ч в день, 5 дней в неделю, в течение 3 нед подряд. Было обнаружено почти 50% снижение нагрузки на диафрагму и значительное снижение p_aCO_2 (на 8,4 мм рт.ст.; 95% ДИ = 5,5-11,4 мм рт.ст.), а также увеличение p_aO_2 (на 8,5 мм рт.ст.; 95% ДИ = 5,2-11,2 мм рт.ст.). Также наблюдалось значительное снижение функциональной остаточной емкости, что указывает на уменьшение гиперинфляции и увеличение ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ).

Наjjan B. et al. в исследовании пациентов с ХОБЛ GOLD III-IV и ХГДН, получавших терапию НВЛ на протяжении 6 мес, наглядно продемонстрировали улучшение вентиляционно-перфузионных отношений с помощью функциональной респираторной визуализации [19].

В ряде исследований было продемонстрировано влияние НВЛ на стабилизацию ОФВ₁ [20]. Предполагается, что, способствуя расширению дыхательных путей по крайней мере на несколько часов в течение дня, НВЛ облегчает бронхоконстрикторное воздействие на дыхательные пути [21]. Кроме того, пациенты с хронической гиперкапнией склонны к задержке жидкости, происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [22]. Эта избыточная жидкость задерживается в стенке дыхательных путей, и при разрешении гиперкапнии отек уменьшается и может произойти расширение дыхательных путей. Основные эффекты НВЛ на патофизиологические нарушения, типичные для ХОБЛ, приведены в табл. 6.1.

Таблица 6.1. Патофизиологические нарушения, типичные для хронической обструктивной болезни легких, на которые неинвазивная вентиляция легких может оказывать положительное влияние [23]

Вид нарушений	Механизмы	Положительный эффект НВЛ
Бронхиальная обструкция	Увеличение количества воспалительных клеток, вырабатывающих секрет, чрезмерный рост и гиперплазия клеток гладких мышц	Положительное давление помогает поддерживать проходимость бронхов

Эмфизема и гиперинфляция легких	Разрушение альвеол, утрата эластичности легких	EPAP уменьшает внутреннее положительное давление в конце выдоха и облегчает работу дыхательных мышц
Дисфункция диафрагмы	Атрофия вследствие гиперинфляции, ограниченная сократительная активность, повышенная нагрузка на дыхательные мышцы из-за обструкции бронхов	Уменьшение работы диафрагмы, положительно влияет на механику дыхания
EPAP - положительное давление на выдохе, НВЛ - неинвазивная вентиляция низкой интенсивности		

Повышение внутригрудного давления, вызванное НВЛ, может привести к нежелательным последствиям у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца. Однако влияние НВЛ на работу дыхания, газообмен, сопротивление легочных сосудов и постнагрузку ЛЖ может уравновесить эти негативные влияния. Некоторые авторы показывают, что у пациентов с сердечной недостаточностью НВЛ приводит к повышению сердечного выброса, увеличению фракции выброса, снижению митральной регургитации, снижению давления заклинивания в легочной артерии, уменьшению конечно-диастолического размера левого желудочка [24]. Было показано, что НВЛ приводит к уменьшению амплитуды отрицательного инспираторного давления в грудной клетке и таким образом к снижению трансмурального давления в левом желудочке [25]. При нормальной функции левого желудочка сердечный выброс в основном зависит от преднагрузки, поэтому респираторная поддержка с созданием положительного давления в дыхательных путях обычно приводит к снижению сердечного выброса. У больных с тяжелой систолической недостаточностью левого желудочка сердечный выброс очень мало зависит от преднагрузки, но является очень чувствительным к изменениям со стороны постнагрузки, основной детерминантой которой является трансмуральное давление в левом желудочке (разница между систолическим давлением в левом желудочке и внутригрудным давлением) [26]. Duiverman M.L. et al., используя Hi-НВЛ у пациентов с ХОБЛ на протяжении 6 нед, показали, что НВЛ не оказала общего неблагоприятного влияния на работу сердца. Тем не менее у пациентов с уже существующей сердечной недостаточностью применение очень высокого давления на вдохе может снизить сердечный выброс [27].

Режимы неинвазивной вентиляции легких

Наиболее удобными и комфортными на сегодняшний день являются 4 основных режима НВЛ, которые и применяются в подавляющем большинстве случаев [28].

Спонтанное дыхание с положительным давлением в дыхательных путях (continuous positive airways pressure, CPAP). CPAP основано на подаче фиксированного заданного давления в дыхательные пути в течение всего дыхательного цикла. При этом работу дыхания полностью выполняет пациент [29]. CPAP применяется в качестве основного режима для лечения больных с обструктивным сонным апноэ, обструктивной острой дыхательной недостаточностью любого генеза. CPAP способствует увеличению площади поперечного сечения верхних дыхательных путей и сохраняет их открытыми, повышая внутрипросветное давление выше критического, предупреждая коллапсирование дыхательных путей. В нижних дыхательных путях CPAP может предотвратить коллапс альвеол, способствуя их рекрутированию, и увеличивает функциональную остаточную емкость. Посредством этих механизмов CPAP способствует расправлению ателектазированных участков легких, улучшает оксигенацию и разгружает инспираторные мышцы, уменьшая работу дыхания. Более того, CPAP может снизить постнагрузку и увеличить сердечный выброс за счет снижения трансмурального давления в левом желудочке [30].

Автоматическое титрование CPAP - это режим, когда поддержание положительного давления в дыхательных путях автоматически регулируется между диапазоном значений, установленным врачом, в соответствии с выполненным анализом кривой потока или сопротивлением дыхательных путей (метод принудительных колебаний) и программным обеспечением устройства. При использовании устройств с автоматическим титрованием CPAP давление может варьировать в зависимости от потребностей пациента в разное время ночи (например, более высокое давление во время быстрого сна). Это может позволить пациенту получать в среднем более низкое

давление в течение ночи и уменьшить дискомфорт, связанный с использованием высокого давления [31].

Режим с двумя уровнями положительного давления (BiPAP). При BiPAP обеспечивается два уровня давления в дыхательных путях - уровень экспираторного давления (EPAP), которое соответствует положительному давлению в конце выдоха, и уровень инспираторного давления (IPAP). И то, и другое может быть синхронизировано с дыхательными усилиями пациента, так что при заданных временных параметрах аппаратного вдоха и выдоха вдох и выдох пациента и аппарата никогда не случаются в противофазе. Сегодня BiPAP используется наиболее часто и фактически стал синонимом НВЛ [32]. При проведении вентиляции в BiPAP улучшается эффективность и уменьшается работа дыхания. Быстро улучшается газообмен, в первую очередь благодаря увеличению альвеолярной вентиляции, увеличению функциональной остаточной емкости, открытию коллабированных альвеол, редукации шунта, улучшению вентиляционно-перфузионного отношения. Снижается ЧД, CO_2 на выдохе, снижается активность вспомогательных дыхательных мышц [33].

Поддержка давлением на вдохе (pressure support ventilation, PSV). PSV - вспомогательный режим вентиляции, при котором в ответ на инспираторное усилие пациента респиратор создает в дыхательных путях заданный уровень давления, вдох прекращается при снижении инспираторного потока до определенного значения (например, 25% от пикового потока). Важным преимуществом PSV является хорошая синхронизация дыхания пациента с работой респиратора, что обеспечивает дополнительный дыхательный комфорт [34].

Пропорциональная вспомогательная вентиляция (proportional assist ventilation, PAV). PAV была разработана как режим повышения чувствительности аппарата НВЛ к инспираторному усилию пациента [35]. Как и PSV, PAV использует инспираторный триггер. В отличие от PSV, в котором используется заданное врачом давление на вдохе, PAV обеспечивает поток и давление на вдохе, пропорциональные спонтанному дыхательному усилию пациента, что определяется мгновенной обратной связью от встроенного пневмотахометра. Кроме того, цикличность от вдоха к выдоху не зависит от заранее определенного снижения инспираторного потока, как в случае с PSV. При правильной настройке PAV прекращает оказание инспираторной поддержки с прекращением инспираторного усилия [36]. Таким образом, PAV может улучшить синхронизацию между пациентом и аппаратом ИВЛ и комфорт по сравнению с PSV. В исследовании M. Wysocki et al. показали, что у пациентов с ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью режимы PSV и PAV одинаково эффективны для уменьшения работы дыхания, однако PAV более комфортна. При использовании PAV пациенты реже отказывались от НВЛ [37].

Схемы вентиляции, используемые при ХОБЛ [32]

Низкоинтенсивная НВЛ (LI-NIV) - традиционная форма НВЛ; давление на вдохе обычно не превышает 18-20 см H_2O , целью является достижение дыхательного объема (ДО) около 6-8 мл/кг идеальной массы тела, частота дыхания обычно не превышает 12-16 в минуту. При использовании этого режима НВЛ, как правило, не происходит снижения повышенных значений p_aCO_2 [38].

Высокоинтенсивная НВЛ (HI-NIV) используется с целью достижения нормокапнии или как можно более низких значений p_aCO_2 при постепенном увеличении IPAP вплоть до 30 см H_2O и достижении ДО около 10 мл/кг идеальной массы тела, в то же время частота дыхания увеличивается, немного ниже или даже выше частоты дыхания пациента в покое, часто >20 в минуту [39].

Dreher M. et al. показали, что HI-НВЛ лучше переносится пациентами с ХОБЛ и тяжелой ХГДН, превосходит традиционную и широко используемую форму LI-НВЛ в контроле ночной гиповентиляции [20]. Рандомизированное контролируемое перекрестное исследование, сравнивающее 6 нед использования HI-НВЛ (с использованием контролируемой вентиляции со средним давлением вдоха $28,6 \pm 1,9$ см H_2O) с LI-НВЛ (с использованием вспомогательной вентиляции со средним давлением вдоха $14,6 \pm 0,8$ см H_2O), было проведено у 17 пациентов с тяжелой стабильной гиперкапнической ХОБЛ. HI-НВЛ приводила к увеличению ОФВ1 на 96 мл (95% ДИ от 23 до 169; $p=0,015$) и снижению p_aCO_2 на 9,2 мм рт.ст. (95% ДИ от -13,7 до -4,6; $p=0,001$). Кроме того, по сравнению с исходным уровнем только HI-НВЛ приводило к

значительному снижению одышки, связанной с физической нагрузкой, ОФВ1, ЖЕЛ и суммарного балла HRQoL.

В настоящее время НИ-НВЛ является предпочтительным режимом вентиляции при ХОБЛ, показавшим свои преимущества в ряде исследований. Четыре крупных хорошо разработанных РКИ были проведены с использованием НИ-НВЛ у пациентов с тяжелой ХОБЛ [40]. У стабильных пациентов с ХГДН два исследования показали вполне убедительные преимущества, хотя относительно выживаемости оно было показано только в одном исследовании [13]. У пациентов, у которых НВЛ была начата или у которых она была продолжена после обострения с острой ДН, результаты были неоднозначны.

При использовании НИ-НВЛ необходимо учитывать, что в среднем процесс адаптации пациента к НВЛ занимает больше времени, чем при использовании LI-НВЛ. Кроме того, при НИ-НВЛ больше риск утечки воздуха вследствие использования более высокого давления [38].

Обращает на себя внимание то, что в клинической практике значительная доля пациентов с ХОБЛ, находящихся на НИ-НВЛ, испытывает девентиляционную одышку, то есть ощущение сильной одышки после отключения от НВЛ. Это явление недостаточно исследовано, и неизвестно, является ли оно следствием вынужденного изменения паттернов дыхания после отключения от вентилятора дыхательных мышц, перенявших ситуацию почти контролируемой вентиляции, или гиперинфляцией, вызванной слишком ограниченным временем выдоха для вдыхаемого объема [41].

Схемы вентиляции при использовании НВЛ включают в себя модели с управлением по объему и модели с управлением по давлению [42].

В моделях с управлением по объему аппарат НВЛ подает фиксированный объем в течение заданного времени и создает любое давление, необходимое для достижения этого независимо от вклада пациента в вентиляцию. Давление в дыхательных путях не является постоянным и становится результатом взаимодействия между настройками аппарата НВЛ, податливостью и сопротивлением дыхательной системы и спонтанным дыханием. Преимущество режимов с управлением по объему заключается в постоянстве подаваемого дыхательного объема. Основным недостатком является именно то, что не позволяет учитывать меняющиеся потребности пациентов. Еще одно неудобство состоит в том, что в случае утечки не будет увеличиваться скорость потока для ее компенсации, а создаваемое давление будет ниже, так что эффективно подаваемый объем будет пропорционально уменьшен [43].

В моделях с управлением по давлению вентилятор настроен на подачу воздушного потока путем создания заранее определенного положительного давления в дыхательных путях в течение заданного времени. Таким образом, для данного пациента доставляемый объем не является фиксированным и будет зависеть от взаимодействия между заданным давлением, инспираторным усилием пациента, параметрами дыхательной системы и временем вдоха. Важным преимуществом этой модели является способность компенсировать утечки воздуха от слабых до умеренных в системе «пациент - аппарат» (в случае НВЛ чаще всего это утечки вокруг маски) [44]. В качестве стандарта НВЛ для пациентов с ХОБЛ в домашних условиях рассматриваются модели с управлением по давлению.

Обычно используются режимы вентиляции с заданным объемом или давлением, но современные технические разработки обеспечили новые гибридные режимы, которые сочетают в себе обе функции вентиляции и фокусируются на целевом объеме [33].

Поддержка давлением с гарантированным средним объемом вентиляции (average volume assured pressure support, AVAPS) - это форма вентиляции с целевым (адаптивным) объемом и регулируемым давлением, уровень поддержки давлением адаптируется для обеспечения среднего дыхательного объема. Целью является дыхательный объем выдоха, а дыхательный объем, производимый пациентом, усредняется за 1 мин. Затем алгоритм изменяет давление на вдохе в соответствии со скоростью, установленной специалистом (от ± 1 до 5 см вод.ст. в минуту) для последующих вдохов, пока не будет достигнут целевой дыхательный объем [45].

Некоторые устройства обладают алгоритмом авто-EPAP (AVAPS-AE). В устройстве поддержки давлением с гарантированным объемом используется метод вынужденных колебаний для измерения сопротивления дыхательных путей. При наличии обструкции дыхательных путей колебания потока синусоидального сигнала принудительных колебаний будут меньше, чем базовый уровень, и EPAP увеличится в заданных пределах после анализа нескольких вдохов [46]. В исследовании, сравнивающем AVAPS-AE с обычными НВЛ, сообщалось о значительном уменьшении продолжительности настройки НВЛ с 4 дней с обычным НВЛ до 3 дней с AVAPS-AE [47]. Эта технология также может полностью устранить необходимость в стационарной установке НВЛ.

Интеллектуальная поддержка давлением с гарантированным объемом (интеллектуальный режим двухуровневой вентиляции - intelligent volume assured pressured support, iVAPS) предназначена для поддержания заданной целевой альвеолярной минутной вентиляции [48]. Эта цель достигается за счет мониторинга вентиляции, регулировки давления на вдохе и автоматического включения интеллектуальной резервной частоты дыхания. Значение альвеолярной вентиляции получается путем вычитания предполагаемого мертвого пространства из минутного целевого значения вентиляции. Мертвое пространство или минутную вентиляцию можно оценить, указав рост пациента и частоту дыхания или выбрав предустановленные значения для конкретного заболевания (для нормальной, обструктивной, ограничительной механики легких и гиповентиляции при ожирении), доступных в панели управления устройства. Врач может вручную увеличить или уменьшить запрограммированную целевую альвеолярную вентиляцию. Ее также можно определить путем измерения уровня углекислого газа во время бодрствования или сна или оценки комфорта пациента в определенных условиях. В условиях реальной клинической практики у пациентов с гиперкапнической ДН iVAPS и PSV, по-видимому, одинаково эффективны для улучшения газообмена, и пациенты демонстрируют отличную приверженность лечению. Общие принципы работы этих режимов очень похожи, хотя и отличаются по алгоритмам вентиляции и деталям анализа дыхательных усилий пациента. В РКИ, сравнивающих классические схемы вентиляции с автоматическими режимами, не было продемонстрировано существенного преимущества гибридных режимов вентиляции над классическими. Также не было значительных различий, когда оценивали переносимость лечения, соблюдение пациентом режима и удобство использования вентиляции [49].

На базе Городского пульмонологического центра СПб ГБУЗ «Введенская больница» 12 пациентам с ХОБЛ тяжелой степени тяжести ($ОФВ_1 = 34,69 \pm 5,15\%$) группа D и хронической гипер-капнической ДН ($p_aCO_2 = 54,7 \pm 7,2$ мм рт.ст.; $p_aO_2 = 59,6 \pm 4,8$ мм рт.ст.) была проведена НВЛ. Среди пациентов преобладали мужчины в возрасте $66,30 \pm 5,69$ лет. Пациентам была назначена НВЛ в режиме BiLevel (аппарат BMC RESmart GII BPAP System T-30T, BMC) и кислородотерапия [INVACARE perfecto 2 (INVACARE, Германия)] в режиме 16 ч в день, поток - 3 л/мин. НВЛ использовалась 3 ч в день ежедневно на протяжении 2 нед. На фоне проводимой терапии уменьшилась выраженность одышки. Наблюдалось значительное снижение p_aCO_2 и увеличение p_aO_2 (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Влияние неинвазивной вентиляции легких на выраженность одышки и газовый состав артериальной крови

Показатель	До НВЛ	Через 2 нед использования НВЛ
Одышка (mMRC)	$3,15 \pm 1,12$	$2,65 \pm 0,98$
p_aCO_2 , мм рт.ст.	$54,7 \pm 7,2$	$63,6 \pm 4,18$
p_aO_2 , мм рт.ст.	$59,6 \pm 4,8$	$66,8 \pm 7,79$

После выписки пациенты продолжали использовать НВЛ и кислородотерапию в аналогичном режиме на протяжении 1 года. В этот период у пациентов отмечалось снижение количества госпитализаций ($с 3,17 \pm 1,15$ до $1,2 \pm 0,5$). Основными целями хронического использования НВЛ при ХОБЛ являются уменьшение дисфункции диафрагмы и восстановление контроля над спонтанным дыханием, что должно привести к разрешению гиперкапнии и улучшению оксигенации крови [24]. Хотя прямая связь между нарушениями газообмена и работой дыхания до конца не изучена, известно, что гипоксемия может отрицательно влиять на мышечную силу и выносливость, а хроническая гиперкапния приводит к мышечной дисфункции и нарушает функцию иммунной

системы. Также было показано, что уменьшение гиперкапнии может привести к снижению частоты обострений ХОБЛ, требующих госпитализации [15].

Применение неинвазивной вентиляции легких у больных хронической обструктивной болезнью легких с хронической гипоксемической дыхательной недостаточностью в домашних условиях

В 2019 г. European Respiratory Society (ERS) опубликовали рекомендации по длительному применению НВЛ у пациентов с ХОБЛ на дому [40].

1. Предлагается использовать НВЛ в стабильном периоде заболевания у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей гиперкапнией.

Несмотря на то что гиперкапния является основным показанием для назначения НВЛ, влияние вспомогательной вентиляции на $p_a\text{CO}_2$ относительно невелико (снижение на 3,7 мм рт.ст.; 95% ДИ = 0,99-5,75) [51]. Анализ 5 исследований, направленных на максимальное снижение $p_a\text{CO}_2$, показывает снижение на 4,9 мм рт.ст. (95% ДИ = 2,9-6,9) [51]. Также было показано улучшение физической работоспособности, оцененное с использованием Т6МХ, - среднее увеличение пройденного расстояния оценивалось в 32 м (95% ДИ = 10,79-53,26). Не выявлено влияния НВЛ на ОФВ₁ или ФЖЕЛ. Вспомогательная вентиляция в домашних условиях может уменьшить тяжесть одышки и улучшить качество жизни. Результаты проведенных исследований показывают, что НВЛ может отрицательно влиять на качество сна, но из-за различных методов ее оценки, используемых в первичных исследованиях, клиническая значимость этого наблюдения не была точно определена. После рассмотрения затрат на лечение обострений и затрат на госпитализацию рабочая группа ERS считает, что использование НВЛ также экономически оправдано.

2. Предлагается использовать НВЛ у пациентов после тяжелого обострения ХОБЛ, которым необходима НВЛ, если гиперкапния сохраняется после обострения.

Рекомендация в первую очередь относится к пациентам с тяжелой ХОБЛ с признаками ХДН, которым требуется частая госпитализация по поводу обострений ХОБЛ, протекающих с прогрессированием ХДН. В этой группе пациентов не было обнаружено существенного влияния использования НВЛ на риск смерти, однако она может повлиять на частоту обострений (стандартизованная средняя разница - 0,19; 95% ДИ = 0,400,01) и частоту госпитализации (RR 0,61; 95 % ДИ = 0,30-1,24). НВЛ в этой группе пациентов также улучшает $p_a\text{CO}_2$ (в среднем на 3,41 мм рт.ст., 95 % ДИ = 2,73-4,09 мм рт.ст.), уменьшает выраженность одышки и улучшает качество жизни [50]. В связи с наблюдаемым разрешением гиперкапнии в течение нескольких недель после обострения ХДН показано проведение контрольного исследования газового состава артериальной крови через 2-4 нед после обострения. Это делается для определения группы пациентов, которым НВЛ может принести наибольшую пользу.

3. Предлагается использовать такие настройки НВЛ, чтобы достичь нормализации или значительного снижения $p_a\text{CO}_2$.

Рабочая группа ERS решила сформулировать условную рекомендацию о стремлении максимально снизить $p_a\text{CO}_2$ несмотря на недостаточное количество данных, оправдывающих такую тактику. Однако настройка параметров НВЛ для достижения заданного снижения $p_a\text{CO}_2$ может потребовать продления госпитализации, что влечет за собой увеличение затрат и снижение доступности НВЛ [51].

4. Предлагается использовать устройства, дающие возможность использовать только принудительные схемы вентиляции с управлением по давлению, а не модели, позволяющие использовать адаптивную вентиляцию.

В рекомендациях ERS также обсуждаются дополнительные факторы, влияющие на эффективность НВЛ, - возраст и сопутствующие заболевания. Влияние возраста на НВЛ систематически не изучалось. Пациенты в возрасте >75-80 лет не включались в большинство клинических исследований. Возраст пациента не является противопоказанием к использованию НВЛ, однако может значительно повлиять на соблюдение пациентом рекомендаций и эффективность НВЛ в домашних условиях. Пациенты с ХОБЛ с сопутствующей сердечной

недостаточностью требуют особого внимания, поскольку НВЛ, особенно с высоким IPAP, может способствовать снижению сердечного выброса [10].

15 августа 2020 г. American Thoracic Society (ATS) опубликовало руководство по длительной НВЛ при стабильной ХОБЛ с ХГДН (p_aCO_2 в покое >45 мм рт.ст.), в котором были пересмотрены рекомендации по назначению НВЛ [52].

Рекомендуется:

- использование НВЛ в ночное время как дополнение к стандартному лечению;
- проведение скрининга на обструктивное апноэ сна перед иницированием длительной НВЛ;
- целевое снижение p_aCO_2 до нормальных цифр на длительной НВЛ.

Не рекомендуется:

- иницирование длительной НВЛ во время госпитализации по поводу обострения ХГДН, вместо этого предлагается повторная оценка пациента на предмет возможности применения НВЛ через 2-4 нед после разрешения;
- выполнение лабораторной ночной полисомнографии для титрования НВЛ у пациентов с ХОБЛ и ХГДН на этапе иницирования.

Противопоказания к неинвазивной вентиляции легких [1]

Абсолютные противопоказания:

- остановка дыхания и кровообращения;
- острая обструкция верхних дыхательных путей;
- тяжелая ДН: $p_aO_2 <60$ мм рт.ст. при $FiO_2 = 100\%$;
- нестабильная гемодинамика (гипотония, острый инфаркт миокарда, острые неконтролируемые нарушения сердечного ритма);
- невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушение кашля и глотания) и высокий риск аспирации (бульбарный синдром, недавно перенесенные операции на полости рта, пищеводе, частая рвота);
- избыточная бронхиальная секреция;
- признаки нарушения сознания (возбуждение, сопор, кома);
- неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом;
- неспособность пациента самостоятельно убрать маску с лица (при рвоте возможна аспирация).

Относительные противопоказания: буллезная эмфизема, травмы, повреждение кожных покровов, деформации лица, аномалии носоглоточной области, препятствующие наложению маски, рецидивирующий синусит или отит, рецидивирующие глазные инфекции, частые носовые кровотечения.

Инициация неинвазивной вентиляции легких

В настоящее время инициация НВЛ осуществляется преимущественно во время госпитализации пациента [53]. Однако быстро развивающиеся методы телемедицины, способствующие передаче большего объема медицинских данных дистанционно, позволяют провести инициацию НВЛ на дому [54]. У многих вентиляционных устройств есть датчики и встроенное программное обеспечение, которые предоставляют информацию о настройках, оценочных значениях объема, утечек, частоты дыхания, минутной вентиляции, процента вдохов, иницированных пациентом, и индекса «апноэ - гипопноэ» в течение длительного периода [55].

В РКИ было показано, что инициация НВЛ на дому так же эффективна, как и госпитальная инициация у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями или рестриктивными расстройствами грудной клетки. Так, Hazenberg A. et al. продемонстрировали сопоставимое или даже улучшенное значение чрескожной капнографии ($PtcCO_2$) и HRQoL у пациентов, у которых была начата на НВЛ в домашних условиях, по сравнению с пациентами, которым то же самое проведено в больнице [56]. Кроме того, было достигнуто снижение затрат на 3000 евро на пациента. Однако у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями используется НВЛ с более низкими давлениями, что позволяет им легче адаптироваться к процедуре. В большинстве стран НВЛ иницируется в больнице, особенно у пациентов с ХОБЛ, которым требуется НВЛ высокой интенсивности. Недавнее исследование показало, что ночное титрование НВЛ под руководством медсестры с использованием чрескожной оксикапнометрии было даже более эффективным, чем обширный полисомнографический мониторинг и ретроспективная модификация НВЛ [57]. Duiverman L.M. et al. провели исследование, позволяющее сравнить эффективность иницирования НВЛ в больнице или дома с использованием телемедицины у 67 пациентов со стабильной гиперкапнической ХОБЛ. Инициация НВЛ в домашних условиях не уступала инициации в стационаре (скорректированная средняя разница в изменении p_aCO_2 дома и в больнице: 0,04 кПа (95% ДИ = -0,31-0,38 кПа), причем в обеих группах наблюдалось снижение p_aCO_2 через 6 мес по сравнению с исходным уровнем [дома: с $7,3 \pm 0,9$ до $6,4 \pm 0,8$ кПа ($p < 0,001$) и в стационаре: с $7,4 \pm 1,0$ до $6,4 \pm 0,6$ кПа ($p < 0,001$)]. В обеих группах результаты HRQoL улучшились без различий в изменениях между группами [общая скорректированная по шкале клинического опросника ХОБЛ средняя разница 0,0 (95% ДИ от -0,4 до 0,5)]. Кроме того, инициация НВЛ на дому была значительно дешевле (дома: медиана 3768 евро (IQR -3546-4163 евро) по сравнению с госпитализацией: медиана - 8537 евро (IQR -7540-9175 евро); $p < 0,001$).

Таким образом, современные технологии позволяют использовать дистанционный мониторинг для почти неограниченного числа параметров (таких как чрескожные измерения газообмена, данные НВЛ и асинхрония «пациент - вентилятор»), сохранять данные на онлайн-платформах или просматривать их в режиме реального времени, а также использовать эти данные для помощи медицинскому персоналу при принятии решений и удаленной настройке параметров НВЛ [58].

Осложнения неинвазивной вентиляции легких

В большинстве случаев НВЛ хорошо переносится пациентами, однако ее использование может сопровождаться возникновением ряда осложнений. Правильный выбор устройства, адекватное управление НВЛ, квалифицированный персонал, а также точный клинический и инструментальный мониторинг имеют решающее значение для минимизации риска осложнений во время НВЛ [59].

При НВЛ у 5-20% пациентов возникает клаустрофобия, что делает невозможным дальнейшее проведение процедуры и требует тщательного подбора маски [60], а в некоторых случаях - легкой седации. Назальные маски меньше вызывают клаустрофобию, чем лицевые маски.

Наиболее частыми осложнениями НВЛ являются локальные раздражения кожных покровов, возникающие в области контакта маски и лица, в основном в месте наибольшего давления маски на кожу (мостик носа), и проявляются в виде эрозий и некрозов кожи, реже - в виде трофических язв [61]. По данным различных исследований, раздражения встречаются в 6-18% случаев и обычно быстро заживают (через 2-7 дней) [62]. В ином случае рекомендуется более тщательный подбор маски или использование полнолицевой маски. При недостаточной герметичности маски в области переносицы поток воздуха может вызвать сухость и раздражение конъюнктивы. При высоких уровнях лечебного давления у пациента может возникнуть дыхательный дискомфорт, что требует изменения режима вентиляции [63].

Механические проблемы при проведении НВЛ могут возникнуть при случайном разъединении элементов дыхательного контура с разгерметизацией, остановке вентилятора в результате сбоев в электроснабжении [64].

При вентиляции маской шум составляет приблизительно 70 дБ, соответствует фоновому шуму в отделении интенсивной терапии, в 50-100% случаев может усилить дискомфорт пациента, вызвать

нарушение сна и повлиять на функцию уха [65]. Для снижения уровня шума применяются ушные тампоны (беруши) и звуковые ловушки.

Во время НВЛ запуск и выключение вспомогательной вентиляции легких в идеале должны быть синхронизированы с инспираторными усилиями пациента. Однако десинхронизация вентилятора и пациента возникает в 13-100% случаев: если начало вдоха пациента не сопровождается аппаратной поддержкой давления при автотриггировании, пролонгированном вдохе (аппаратный вдох длится более 1,5 с) [66]. При сравнении различных типов девайсов десинхронизация чаще встречается при использовании шлема, чем маски, назальных канюль, носовых и носоротовых моделей. При пропорциональной вентиляции вероятность десинхронизации вентилятора и дыхания пациента сводится к минимуму [67].

Утечки воздуха практически не избежать во время НВЛ. Степень утечки при НВЛ зависит от типа используемой маски и может составлять от 18% (лицевая маска) до 68% (носовая маска) [68]. На утечку влияют высокое пиковое давление и среднее давление в дыхательных путях [69].

Значительная утечка может вызвать гиповентиляцию и гиперкапнию. Тщательный подбор маски, более плотная установка интерфейса, а также снижение давления на вдохе или дыхательного объема позволяют минимизировать степень утечки воздуха.

Во время НВЛ сухость носа/полости рта встречается у 10-20% пациентов, а заложенность носа возникает у 20-50% пациентов, особенно при использовании назальной маски. Сухость в носу или полости рта обычно указывает на утечку воздуха через рот. При высоком потоке и наличии утечки через рот также повреждается эпителий трахеи и бронхов, нарушается отхождение мокроты, развиваются ателектазы [70]. Чтобы избежать этих нежелательных явлений, необходимо применять увлажнитель с подогревом.

Примерно у 50% развиваются аэрофагия и расширение желудка, чему способствуют десинхронизация, использование высоких давлений [71]. Растянутый желудок приводит к подъему диафрагмы и ограничению объема легких, вынуждая увеличивать давление поддержки, что ведет к дальнейшему растяжению желудка, вследствие чего возрастает риск регургитации желудочного содержимого и аспирации. Для профилактики аэрофагии следует избегать давления в дыхательных путях выше, чем 20 водяного столба H_2O , НВЛ должна проводиться в положении сидя в течение 30 мин после еды.

Неинвазивная респираторная поддержка у пациентов с COVID-19 на этапе реабилитации

Согласно временным методическим рекомендациям «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 2, от 31.07.2020 г., на втором (в условиях круглосуточного отделения) и третьем (в отделении медицинской реабилитации или амбулаторно-поликлинической медицинской организации) этапах медицинской реабилитации пациентам рекомендуется выполнять по показаниям дыхательные упражнения с постоянным или прерывистым положительным давлением на выдохе, создаваемым аппаратами типа CPAP, BiPAP [72]. Не рекомендуется проводить долговременную НВЛ по месту жительства с единственной целью улучшить результаты во время легочной реабилитации.

НВЛ у пациентов с COVID-19 можно проводить в режимах постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) или двухуровневого положительного давления в дыхательных путях (BiPAP), обеспечивающих поддержание газообменной функции у больных на всех этапах дыхательного цикла.

Список литературы

1. Применение неинвазивной вентиляции легких. Методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 43 с.
2. Poulton E.P., Oxon D.M. Left-sided heart failure with pulmonary oedema: its treatment with «pulmonary plus pressure machine // Lancet. 1936. Vol. 231. P. 981-983.
3. Sullivan C.E., Issa F.G. et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares // Lancet. 1981. Vol. 1. P. 862-865.

4. Rideau Y., Gatin G. et al. Prolongation of life in Duchenne's muscular dystrophy // *Acta Neurol.* 1983. Vol. 5. P. 118-124.
5. Meduri G.U., Conoscenti C.C. et al. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure // *Chest.* 1989. Vol. 95. P. 865-870.
6. Pierson D.J.: History and epidemiology of noninvasive ventilation in the acute-care setting // *Respir. Care.* 2009. Vol. 54. P. 40-52.
7. Strumpf D.A., Millman R.P., Carlisle C.C. et al. Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991. Vol. 144. P. 1234-1239.
8. Casanova C., Celli B.R., Tost L. et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD // *Chest.* 2000. Vol. 118. P. 1582-1590.
9. Clini E., Sturani C., Rossi A. et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20. P. 529-538.
10. McEvoy R.D., Pierce R.J., Hillman D. et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial // *Thorax.* 2009. Vol. 64. P. 561-566.
11. Duiverman M.L., Wempe J.B., Bladder G. et al. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial // *Respir Res.* 2011. Vol. 12. P. 112.
12. Köhnlein T., Windisch W., Kohler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial // *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol. 2. P. 698-705.
13. Windisch W., Haenel M., Storre J.H. et al. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD // *Int. J. Med. Sci.* 2009. Vol. 6. P. 72-76.
14. Struik F.M., Sprooten R.T., Kerstjens H.A. et al. Nocturnal noninvasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study // *Thorax.* 2014. Vol. 69. P. 826-834.
15. Murphy P.B., Rehal S., Arbane G. et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2017. Vol. 317. P. 2177-2186.
16. Ottenheijm C.A., Heunks L.M. et al. Diaphragm adaptations in patients with COPD // *Respir. Res.* 2008. Vol. 9. P. 12.
17. Duiverman M.L., Huberts A.S. et al. Respiratory muscle activity and patient-ventilator asynchrony during different settings of noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD: does high inspiratory pressure lead to respiratory muscle unloading? // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 243-257.
18. Diaz O., Begin P., Torrealba B. et al. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20. P. 1490-1498.
19. Hajian B., De Backer J., Sneyers C. et al. Pathophysiological mechanism of long-term noninvasive ventilation in stable hypercapnic patients with COPD using functional respiratory imaging // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 2197-2205.
20. Dreher M., Storre J.H., Schmoor C. et al. High-intensity versus low intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial // *Thorax.* 2010. Vol. 65, N 4. P. 303-308. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.2009.124263>
21. Windisch W., Vogel M., Sorichter S. et al. Normocapnia during nIPPV in chronic hypercapnic COPD reduces subsequent spontaneous $p_a\text{CO}_2$ // *Respir. Med.* 2002. Vol. 96. P. 572-579.

22. Grainge C.L., Lau L.C., Ward J.A. et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 2006-2015.
23. Coleman J.M., Wolfe L.F., Kalhan R. Noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019. Vol. 16. P. 1091-1098.
24. Duiverman M.L., Arellano-Maric M.P., Windisch W. Long-term noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic respiratory failure: assisting the diaphragm, but threatening the heart? // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2016. Vol. 22. P. 130-137.
25. Cournand A., Motley H.L. Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man // *Am. J. Physiol.* 1948. Vol. 152. P. 162-174.
26. Lukacsovits J., Carlucci A., Hill N. et al. Physiological changes during low and high-intensity noninvasive ventilation // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 39. P. 869-875.
27. Duiverman M.L., Maagh P. et al. Impact of High-Intensity-NIV on the heart in stable COPD: a randomised cross-over pilot study // *Respir. Res.* 2017. Vol. 18. P. 76.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0542-9>
28. Самолук Б.Б., Илюкевич Г.В. Неинвазивная вентиляция легких сегодня - эффективность, безопасность и комфорт // *Медицинские новости.* 2016. № 8. С. 14-17.
29. Scott J.B. Ventilators for noninvasive ventilation in adult acute care // *Respir. Care.* 2019. Vol. 64. P. 712-722. DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.06652>
30. Stanchina M.L. et al. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome // *J. Clin. Sleep Med.* 2013. Vol. 9, N 8. P. 767-772.
31. Mihai R., Vandeleur M., Pecoraro S., Davey M.J., Nixon G.M. Autotitrating CPAP as a tool for CPAP Initiation for children // *J. Clin. Sleep Med.* 2017. Vol. 15. P. 713-719. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.6590>
32. Pavone M., Verrillo E. et al. Ventilators and ventilatory modalities // *Front. Pediatr.* 2020. Vol. 8. P. 500. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00500>
33. Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respir Care.* 2010. Vol. 55(9). P. 1216-29.
34. Betensley A.D., Khalid I., Crawford J., Pensler R.A., DiGiovine B. Patient comfort during pressure support and volume controlled-continuous mandatory ventilation // *Respir. Care.* 2008. Vol. 53, N 7. P. 897-902.
35. Gay P.C., Hess D.R., Hill N.S. Noninvasive proportional assist ventilation for acute respiratory insufficiency. Comparison with pressure support ventilation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164, N 9. P. 1606-1611. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2011119>.
36. Hart N., Hunt A., Polkey M.I. et al. Comparison of proportional assist ventilation and pressure support ventilation in chronic respiratory failure due to neuromuscular and chest wall deformity // *Thorax.* 2002. Vol. 57. P. 979-981.
37. Ye Q., Wang C., Tong Z., Huang K., Jiang C., Weng X. Proportional assist ventilation: methodology and therapeutics on COPD patients compared with pressure support ventilation // *Chin. Med. J.* 2002. Vol. 115, N 2. P. 179-183. PMID: 11940326.
38. Schwarz S.B., Magnet F.S. et al. Why high-intensity NPPV is favourable to low-intensity NPPV: clinical and physiological reasons. Review // *COPD.* 2017. Vol. 14, N 4. P. 389-395.
DOI: <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1318843>
39. Murphy P.B., Brignall K., Moxham J. et al: High pressure versus high intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012. Vol. 7. P. 811-818.

40. Ergan B., Oczkowski S., Rochweg B. et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol. 54 (3). DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01003-2019>
41. van der Leest S., Duiverman M.L. High-intensity non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD: evidence of efficacy and practical advice // *Respirology*. 2019. Vol. 24 (4). P. 318-328. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13450>
42. Rabec C., Rodenstein D., Leger P. et al. Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification // *Thorax*. 2011. Vol. 66. P. 170-178. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.2010.142661>
43. Arellano-Maric M.P., Gregoretti C., Duiverman M. et al. Long-term volume-targeted pressure-controlled ventilation: sense or nonsense? // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 49 (6). DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.02193-2016>.
44. Shah N.M., D'Cruz R.F. et al. Novel modes of non-invasive ventilation in chronic respiratory failure: a narrative review // *J. Thorac. Dis.* 2020. Vol. 12 (2). P. 217-224. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtdcus-2020-013>
45. Claudett K.H., Claudett M. et al. Noninvasive mechanical ventilation with average volume assured pressure support (AVAPS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnic encephalopathy // *BMC Pulm. Med.* 2013. Vol. 13. P. 12. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-12>.
46. Orr J.E., Coleman J. et al. Automatic EPAP intelligent volume-assured pressure support is effective in patients with chronic respiratory failure: a randomized trial // *Respirology*. 2019. Vol. 24 (12). P. 1204-1211. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13546>.
47. Canpolat G., Ozgultekin A., Boran Ö.F. Comparison of bilevel positive airway pressure and average volume-assured pressure support mode in terms of patient compliance and treatment success in hypercapnic patients. A cross-sectional study. *Ann. Ital. Chir.* // 2019. Vol. 90. P. 392-397.
48. Khayat A., Medin D., Syed F. et al. Intelligent volume-assured pressured support (iVAPS) for the treatment of congenital central hypoventilation syndrome // *Sleep Breath*. 2017. Vol. 21. P. 513-519.
49. Horvath C.M., Brill A-K. et al. Efficacy of non-invasive intelligent volume assured pressure support (iVAPS) and pressure support ventilation (PSV) in clinical practice // *Swiss Med. Wkly*. 2021. Vol. 151. DOI: <https://doi.org/10.4414/smw.2021.20506>
50. Cheung A.P., Chan V.L., Liong J.T. et al. A pilot trial of non-invasive home ventilation after acidotic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010. Vol. 14(5). P. 642-649.
51. Luo Z., Wu C., Li Q. et al. High-intensity versus low-intensity noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (HAPPEN): study protocol for a multicenter randomized controlled trial // *Trials*. 2018. Vol. 19. P. 645.
52. Macrea M., Oczkowski S. et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2382ST>
53. Chatwin M., Hawkins G., Panicchia L. et al. Randomised crossover trial of telemonitoring in chronic respiratory patients (TeleCRAFT trial) // *Thorax*. 2016. Vol. 71. P. 305-311.
54. Bertini S., Picariello M., Gorini M. et al. Telemonitoring in chronic ventilatory failure: a new model of surveillance, a pilot study // *Monaldi Arch. Chest Dis*. 2012. Vol. 77. P. 57-66.
55. Struic F.M., Lacasse Y. et al. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis // *Respir. Med*. 2014. Vol. 108. P. 329-337.

56. Hazenberg A., Kerstjens H.A. et al. Initiation of home mechanical ventilation at home: a randomised controlled trial of efficacy, feasibility and costs // *Respir. Med.* 2014. Vol. 108. P. 1387-1395.

57. Duiverman L.M., Vonk J.M. et al. Home initiation of chronic non-invasive ventilation in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial // *Thorax*. 2020. Vol. 75 (3). P. 244-252. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213303>.

58. Duiverman M.L. Noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD: what is the evidence? // *ERJ Open Res.* 2018. Vol. 4 (2). DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00012-2018>.

59. Carron M., Freo U. et al. Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials // *Br. J. Anaesth.* 2013. Vol. 110 (6). P. 896-914. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aet070>.

60. Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure // *Lancet*. 2009. Vol. 374. P. 250-259.

61. Maggiore S.M., Richard J.C., Abroug F. et al. A multicenter, randomized trial of noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in exacerbations of chronic obstructive lung disease // *Crit. Care Med.* 2010. Vol. 38. P. 145-151.

62. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, 2000 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. P. 283-291.

63. Antonelli M., Conti G., Pelosi P. et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: non-invasive pressure support ventilation delivered by helmet - a pilot controlled trial // *Crit. Care Med.* 2002. Vol. 30, N 3. P. 602-608.

64. Mehta S., Hill N. Noninvasive ventilation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. P. 540-577.

65. Cavaliere F., Conti G., Costa R. et al. Noise exposure during noninvasive ventilation with a helmet, a nasal mask, and a facial mask // *Int. Care Med.* 2004. Vol. 30. P. 1755-1760.

66. Racca F., Appendini L., Gregoretti C. et al. Effectiveness of mask and helmet interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing // *J. Appl. Physiol.* 2005. Vol. 99. P. 1262-1271.

67. Patronetti N., Saini M., Zanella A. et al. Danger of helmet continuous positive airway pressure during failure of fresh gas source supply // *Int. Care Med.* 2007. Vol. 33. P. 153-157.

68. Antonelli M., Pennisi M.A., Pelosi P. et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study // *Anesthesiology*. 2004. Vol. 100. P. 16-24.

69. Carron M., Gagliardi G., Michielan F. et al. Occurrence of pneumothorax during noninvasive positive pressure ventilation through a helmet //

J. Clin. Anesth. 2007. Vol. 19. P. 632.

70. Spitzer S.A., Fink G., Mittelman M. External high-frequency ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Chest*. 1993. Vol. 104, N 6. P. 1698-1701.

71. Meduri G.U., Abou-Shala N. et al. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure // *Chest*. 1991. Vol. 100, N 2. P. 445-454. PMID: 1864119.

72. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2

от 31.07.2020 г.

Глава 7. Опыт Санкт-Петербурга в обеспечении комплексного подхода в оказании помощи больным бронхолегочными заболеваниями с хронической дыхательной недостаточностью

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ НА ДОМУ

Схемы обеспечения пациентов с ХГДН средствами для проведения ДКТ активно разрабатываются во всем мире. С учетом социально-экономических особенностей разных стран создаются специальные службы, в финансировании которых принимают участие и государство, и страховые компании, и сами больные. В США, где кислородотерапия особенно распространена, действует смешанное финансирование. В большинстве случаев пациенты получают поддержку федеральных страховых программ (Medicare/Medicaid), которые возмещают 80% всех необходимых расходов. Оставшаяся часть оплачивается дополнительными страховыми программами или самими пациентами [1]. В Канаде ДКТ полностью оплачивается всем пациентам старше 65 лет или находящимся на социальном обеспечении; прочие категории больных могут рассчитывать на 75% компенсацию. В Австралии проведение ДКТ финансируется государством, причем пациенты получают льготы на оплату электроэнергии, необходимой для работы КК.

С учетом больших затрат на проведение ДКТ актуальным является вопрос об экономической целесообразности ее организации. Анализ эффективности затрат выполнялся по двум направлениям.

1. Стоимость применения ДКТ сравнивалась с расходами на методики, используемые при других тяжелых, угрожающих жизни заболеваниях [2]. Так, стоимость ДКТ в США (2400 долларов на пациента в год в ценах 2006 г.) была существенно дешевле гемодиализа при хронической почечной недостаточности (51 252 доллара в год).

2. Стоимость ДКТ рассматривалась с учетом комплекса всех мероприятий при лечении ХОБЛ.

Сведения, представленные в 2005 г. Всемирной организацией здравоохранения, указывают, что затраты на ДКТ для больных ХОБЛ старше 50 лет не являлись чрезмерными (табл. 7.1) и были сопоставимы с расходами на рутинную ингаляционную терапию [3]. Позднее были представлены другие сопоставимые доводы в пользу экономической целесообразности проведения ДКТ [4] (табл. 7.2). Следует отметить, что среднегодовая стоимость этого метода лечения заметно снижалась с увеличением общей продолжительности лечения пациентов.

Таблица 7.1. Фармакоэкономический анализ баланса «стоимость - эффективность» различных методик, применяемых при лечении хронической обструктивной болезни легких [3]

Методика лечения	Средняя стоимость года жизни, скорректированного по нетрудоспособности*
Лечение табачной зависимости	12,924 \$
Противогриппозная вакцинация	2,309 \$
Ингаляционный бронхолитик/сальбута-мол + тиотропиум	72,903 \$
Методика лечения	Средняя стоимость года жизни, скорректированного по нетрудоспособности*
Ингаляционный бронхолитик + корти-костероид	26,380 \$
Лечение серьезных обострений	39,869 \$
Кислородотерапия в дополнение к медикаментозному лечению у больных ХОБЛ IV ст.	35,267 \$

Примечание: * Средняя стоимость года жизни, скорректированного по нетрудоспособности (disability-adjusted life year, DALY), - показатель, оценивающий суммарное «бремя болезни»,

представляет собой линейную сумму потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности.

Таблица 7.2. Фармакоэкономический анализ баланса «стоимость - эффективность» различных методик, применяемых при лечении хронической обструктивной болезни легких [4]

Методика лечения	Средняя стоимость года жизни, скорректированного по качеству*
Редукция легочного объема vs медикаментозная терапия, 5 лет	161,356 \$
Редукция легочного объема vs медикаментозная терапия, 3 года	218,983 \$
Трансплантация легких vs стандартная терапия	253,713 \$
Лечение α 1-антитрипсином vs стандартная терапия	815,943 \$
Тиоропиум при ХОБЛ III-IV ст.	27,703 \$
Ингаляционные кортикостероиды при ХОБЛ II-III ст.	21,157 \$
Методика лечения	Средняя стоимость года жизни, скорректированного по качеству*
Реабилитационные поведенческие программы	48,405 \$
ДКТ, 5 лет	23,807 \$
ДКТ, 3 года	16,124 \$

Примечание: * Средняя стоимость года жизни, скорректированного по качеству (quality-adjusted life year, QALY), - показатель, оценивающий линейную сумму потенциальных лет жизни, добавленных благодаря какому-либо вмешательству. Год жизни, прожитой в состоянии идеального здоровья, принимается за единицу, смерть - за 0; год жизни, прожитой не в состоянии идеального здоровья, умножается на коэффициент между 0 и 1, например 0,4, что определяется по специальным шкалам.

В нашей стране до последнего времени вопросами помощи больным ХГДН на официальном уровне не занимались. В некоторых случаях КК предоставлялись спонсорами, однако больные покупали их преимущественно по рекомендации специалистов за свой счет. Техническое обслуживание аппаратуры при этом не всегда регламентировалось. Отсутствие полноценной медицинской помощи не позволяло существенно влиять на течение и прогноз заболевания.

Организация помощи пациентам с ХГДН представляла для Российской Федерации, в том числе для Санкт-Петербурга, достаточно актуальную задачу. Число больных ХОБЛ, которая является наиболее частой причиной развития ХГДН и потребности в ДКТ, остается высоким (табл. 7.3). Несмотря на снижение в последние годы частоты ТК как основного фактора риска развития ХОБЛ и достигнутые успехи в ее медикаментозной терапии, смертность от заболевания почти не снижается (табл. 7.4). Во многом это объясняется ростом доли пожилых людей с большим стажем ТК в популяции.

ХОБЛ является чрезвычайно затратным для общества заболеванием, как за счет прямых расходов, включающих ресурсы здравоохранения, направленные на диагностику и лечение болезни, так и непрямых, связанных с временной и стойкой нетрудоспособностью пациентов, преждевременной смертностью, необходимостью ухода за больными. Прогрессирование тяжести течения болезни и, в особенности, учащение обострений сопровождаются тем, что на поздних стадиях ХОБЛ расходы возрастают в несколько раз [6-8].

Таблица 7.3. Общая заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких среди взрослого населения на 100 000 человек [5]

Регион	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Российская Федерация	675	-	668,1	683,1	702,6	694,2
Москва	359,1	-	295,5	288,1	295,6	302,6
Северо-Западный федеральный округ	507,6	-	511,9	538,4	523,7	535,3
Санкт-Петербург	459,5	423,4	467,7	562,6	489,0	513,7

Таблица 7.4. Смертность от хронической обструктивной болезни легких и хронического бронхита на 100 000 населения [5]

Регион	2013	2014	2015	2016	2017
Российская Федерация	20	22,3	23	21,5	20,1
Москва	7,5	7,7	8,7	9,7	7,4
Северо-Западный федеральный округ	9,3	9,8	10,7	10,1	10,8
Санкт-Петербург	8,3	8,2	8,4	7,9	7,8

Тяжелые обострения ХОБЛ и связанные с ними затраты на стационарное лечение приносят наибольший экономический ущерб. Как показал целый ряд авторов, в группе больных, которые переносят два тяжелых ежегодных обострения ХОБЛ и более, расходы значительно увеличиваются [9-11]. По данным И.С. Крысанова [12], в России суммарные прямые затраты на ХОБЛ составляют около 60 млрд рублей, и основная их часть приходится на госпитализацию и скорую медицинскую помощь (в сумме - 79%).

Известно, что проведение ДКТ существенно уменьшает частоту и длительность госпитализаций больных ХОБЛ [13, 14]. Напротив, отказ от применения ДКТ ассоциировался с увеличением риска госпитализаций из-за обострений заболевания, отношение шансов 22,64, $p=0,007$ [15]. ДКТ способствует улучшению выживаемости больных ХОБЛ с ХГДН, направляемых в отделение реанимации и интенсивной терапии [16]. Снижающее число обострений ХОБЛ проведение ДКТ не только увеличивает продолжительность жизни больных, нуждающихся в кислородной поддержке, и значительно повышает ее качество, но еще и сокращает финансовые затраты, необходимые для лечения и обслуживания таких пациентов [17]. Кроме того, снижается загрузка стационарных мест в лечебных учреждениях.

После анализа медико-социального и фармакоэкономического бремени ХОБЛ [18] и в соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга № 249-р от 25 июня 2013 г. в нашем городе впервые на территории Российской Федерации 29 ноября 2013 г. на базе СПбГБУЗ «Введенская городская клиническая больница» был открыт ГПЦ для организации помощи больным пульмонологического профиля с тяжелой ХГДН.

Основная цель создания ГПЦ была сформулирована как организация городской службы оказания лечебно-диагностической помощи больным с бронхолегочными заболеваниями пульмонологического профиля, осложненными тяжелой хронической артериальной гипоксемией, с использованием современных методов респираторной терапии, в том числе ДКТ и НВЛ.

Для реализации такой задачи были заявлены следующие виды деятельности:

1. Обследование с целью уточнить или поставить диагноз сложных с диагностической точки зрения больных по направлению из ЛПУ Санкт-Петербурга.
2. Подбор базисной терапии труднокурабельным больным с обструктивной патологией легких (ХОБЛ, бронхиальная астма) по направлению из ЛПУ Санкт-Петербурга и составление письменных предписаний для терапевтов и пульмонологов поликлинического звена по программе лечения этих пациентов.
3. Проведение диагностики, дифференциальной диагностики, лечение и подбор индивидуальной программы ведения больных с тяжелой/крайне тяжелой ХОБЛ, тяжелой стероидозависимой/стероидорезистентной бронхиальной астмой по направлению из ЛПУ Санкт-Петербурга.
4. Обследование и отбор пациентов с бронхолегочными заболеваниями терапевтического профиля для проведения ДКТ.
5. Подбор режима ДКТ и составление индивидуальной программы респираторной терапии.
6. Осуществление экспертизы временной нетрудоспособности больных бронхолегочными заболеваниями пульмонологического профиля, осложненных ХГДН.
7. Ведение учетной и отчетной документации, предоставление отчетов о деятельности ГПЦ в установленном порядке.
8. Подготовка и мониторинг регистра больных бронхо-легочными заболеваниями терапевтического профиля с тяжелой хронической артериальной гипоксемией, получающих и/или нуждающихся в ДКТ.

9. Предоставление кислородной аппаратуры пациентам и ее техническое обслуживание.

10. Контроль за соблюдением правильности лечения:

- обучение пациента и членов семьи, живущих с ним (при необходимости - социального работника), правилам эксплуатации КК и технике безопасности;

- подготовка методических материалов по самоконтролю состояния пациентов, находящихся на ДКТ в домашних условиях;

- осуществление обучения, консультативной помощи и проведение информационно-методических совещаний по динамическому наблюдению (диспансеризации) пациентов, получающих ДКТ на дому, с врачами-пульмонологами, врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами) амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга.

11. Рекомендации по закупке оборудования для ДКТ в ЛПУ города.

12. Координация работы по организации ДКТ в ЛПУ города.

13. Обучение и сертификация медицинского персонала.

14. Осуществление взаимодействия между структурами страховых компаний, с профильными научно-исследовательскими учреждениями, научными обществами для решения медико-технических и экономических вопросов.

15. Проведение статистической обработки результатов деятельности ГПЦ.

16. Научно-методическая работа (участие в создании образовательных программ, подготовка медицинских статей и публикаций, участие в городских, федеральных, международных научно-практических конференциях по проблемам респираторной терапии).

В штат ГПЦ включены заведующий, амбулаторные и стационарные врачи-пульмонологи, врач функциональной диагностики и врач-лаборант, средний и младший медицинский, а также технический персонал.

Для обеспечения пациентов необходимой помощью была разработана маршрутизация больных пульмонологического профиля, имеющих ХГДН (рис. 7.1).

Первичный отбор пациентов осуществляет врач-пульмонолог ГПЦ на амбулаторно-консультативном приеме. Основанием для записи на прием являются направление от врача-пульмонолога, участкового врача-терапевта или врача общей практики (семейного врача) ЛПУ Санкт-Петербурга, а также выписка из медицинской карты амбулаторного больного. По результатам амбулаторно-консультативного приема врач-пульмонолог центра назначает обследование больного в условиях стационара с целью определить показания и противопоказания к ДКТ. При подтверждении необходимости ДКТ врач стационара осуществляет подбор режима ДКТ.

Решение о правомочности назначения ДКТ и выдаче больному КК для домашнего использования принимает комиссия в составе трех человек (заместителя главного врача СПбГБУЗ «Введенская городская клиническая больница» по клинко-экспертной работе - председателя комиссии, заведующего ГПЦ, врача-пульмонолога ГПЦ) по представлению врача-пульмонолога ГПЦ. В случае положительного решения оформляется направление на получение КК на безвозмездной основе.



Рис. 7.1. Схема маршрутизации пациентов с болезнями органов дыхания, осложненными хронической дыхательной недостаточностью

Врач-пульмонолог ГПЦ проводит обучение больного и членов семьи, живущих с пациентом (а при необходимости - социального работника), технике безопасности и правилам эксплуатации КК.

Для того чтобы получить КК, пациент подписывает договор с ГПЦ. В соответствии с договором пациент и члены его семьи обязуются знать и соблюдать правила безопасности и эксплуатации КК, соблюдать правила ухода за КК, выполнять все рекомендации врача, медсестры и инженера службы. Пациент соглашается на проведение лабораторных и инструментальных методов исследования (в том числе инвазивных), позволяющих контролировать его состояние во время проведения ДКТ. Уточняется также, что установление факта курения в квартире, где находится КК, является абсолютным показанием для прекращения кислородотерапии на дому и возврата оборудования в ГПЦ.

Заведующий ГПЦ осуществляет регистрацию пациента в Регистре больных с бронхолегочными заболеваниями терапевтического профиля, осложненными ХГДН, которые получают ДКТ.

При выписке больного из ГПЦ технический сотрудник (на автотранспорте поставщика) обеспечивает доставку КК на дом, его подключение и проверку на тестовом оборудовании.

Динамическое наблюдение пациента во время ДКТ на дому осуществляется (под контролем врача-пульмонолога ГПЦ) врачом-пульмонологом и/или терапевтом или врачом общей практики ЛПУ, к которому больной приписан по территориальному принципу. Частота осмотров в первые 3 мес составляет не менее 1 раза в месяц, затем - 1 раз в 3 мес.

Динамическое наблюдение включает: оценку клинических симптомов ХГДН и основного заболевания; измерение пиковой скорости выдоха, сатурации кислорода в покое, когда человек дышит воздухом и воздухом, обогащенным кислородом, оценку психологического статуса пациента и показателей качества жизни на фоне ДКТ, соблюдение пациентом режима ДКТ. В случае необходимости проводится обследование на дому (спирометрия, забор крови для газометрии и т.д.). Результаты врачебных осмотров регистрируются в специальных протоколах.

Помимо врачебного наблюдения, организуется техническое обслуживание. Не реже 1 раза в 3 мес техник проверяет работоспособность источников кислорода, трубок, масок, канюлей, соответствие реально получаемой объемной скорости кислорода той, что установлена на аппаратуре, снимает показания счетчика расхода кислорода. При необходимости техник выполняет мелкий ремонт и наладку аппаратуры.

При прогрессировании клинических признаков ХГДН, отсутствии стабильных показателей газового состава крови даже на фоне ДКТ проводится клиническое и лабораторное обследование пациента в ГПЦ (амбулаторно или стационарно). Оно включает:

- оценку динамики клинических симптомов ХГДН и основного заболевания; психологический статус пациента на фоне ДКТ; данные объективного обследования;
- лабораторно-инструментальное обследование: определение газового состава крови в покое, при дыхании воздухом и кислородом, гематокрит, гемодинамические показатели, функцию внешнего дыхания;
- возможную коррекцию медикаментозной терапии и режима ДКТ.

Врачи-пульмонологи ГПЦ в случае необходимости используют диагностические, лечебные, реабилитационные и другие подразделения СПб ГБУЗ «Городская клиническая Введенская больница» с учетом правил внутреннего распорядка, сменности и соблюдения санитарно-эпидемиологического режима в стационаре.

При развитии неотложных и жизнеугрожающих состояний больные, находящиеся в ГПЦ, переводятся в отделение реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ «Городская клиническая Введенская больница».

В течение первых 5 лет использования при поломке КК, устранение которой невозможно в условиях эксплуатации, техник подает рапорт, на этом основании заведующий ГПЦ вызывает представителя поставщика оборудования, который решает вопросы замены или ремонта аппарата. В случае преждевременного освобождения КК, находящегося в исправном состоянии, техник возвращает оборудование на транспорте СПб ГБУЗ «Городская клиническая Введенская больница» в помещение для хранения оборудования ГПЦ. Его поступление регистрируется актом приемки-передачи, его подписывают заведующий ГПЦ, техник, больной или его родственники. После технической проверки исправности техником, санитарно-гигиенической обработки средним и младшим медицинским персоналом ГПЦ КК может быть использован повторно. При поломке КК, эксплуатируемого более

5 лет и не подлежащего ремонту, и сохранении показаний к продолжению ДКТ старый аппарат забирают и предоставляют больному исправное оборудование.

Реализация поставленных перед ГПЦ задач стала возможной после того, как 12 ноября 2014 г. Законодательным собранием Санкт-Петербурга был принят закон «О внесении дополнений в закон Санкт-Петербурга "О льготном обеспечении лекарственных средствами и бесплатном зубопротезировании отдельных категорий жителей Санкт-Петербурга"». В соответствии с этим документом с 2015 г. все больные пульмонологического профиля с тяжелой ХДН на безвозмездной основе получают КК.

В течение 2014-2019 гг. в ГПЦ были амбулаторно проконсультированы 16 109 пациентов, направленных ЛПУ Санкт-Петербурга. При наличии показаний к дополнительному обследованию больные после консультации направлялись на госпитализацию (рис. 7.2).

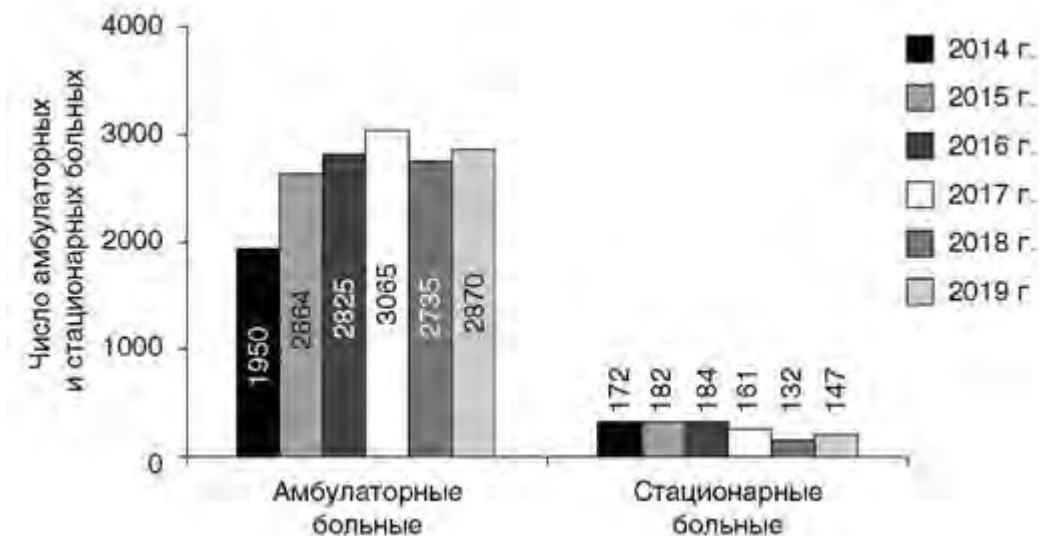


Рис. 7.2. Число амбулаторных и стационарных больных, которым была оказана помощь в Городском пульмонологическом центре СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница»

Наряду с очными приемами сотрудники ГПЦ проводили интерактивные консультации пациентов, в том числе из СевероЗападного федерального округа и других регионов Российской

Федерации (рис. 7.3). Основными задачами таких консультаций были разработка диагностических алгоритмов, вопросы дифференциальной диагностики, рекомендации по медикаментозной и респираторной терапии.

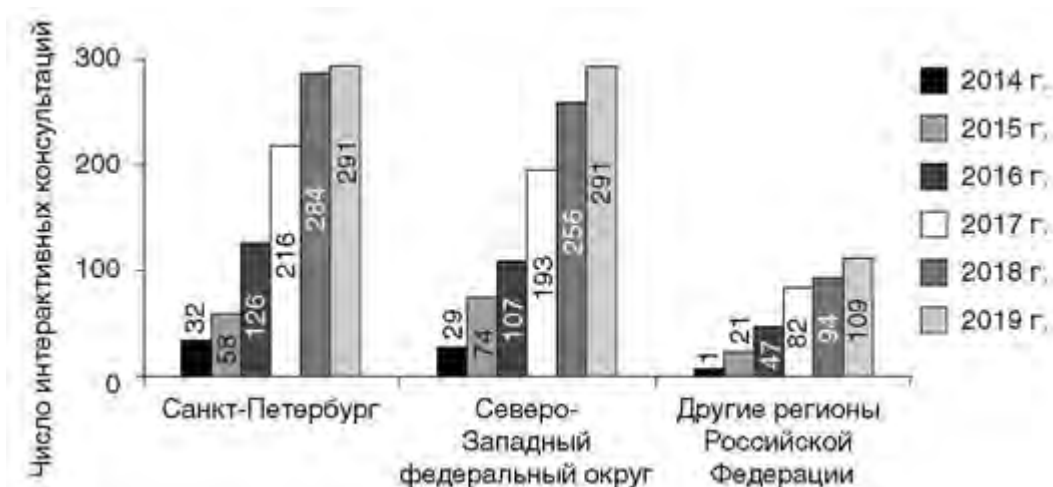


Рис. 7.3. Число интерактивных консультаций, оказанных сотрудниками Городского пульмонологического центра СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница»

Большинство пациентов, обратившихся в ГПЦ, составили больные ХОБЛ (более 60% случаев). Кроме того, в центр направлялись пациенты с тяжелым течением бронхиальной астмы, рецидивирующими обострениями хронического бронхита, с интерстициальными заболеваниями легких. Эпизодически в ходе обследования выявлялась онкологическая патология (рис. 7.4). Помимо респираторных заболеваний, у больных часто констатировалась коморбидная патология: артериальная гипертензия - в 55,5% случаев, ишемическая болезнь сердца - в 36,4%, ХСН - в 28,2%, сахарный диабет - в 18,5%.

За прошедшее 5 лет в ГПЦ были госпитализированы для уточнения диагноза 1054 пациента с ХГДН. Их обследование осуществлялось в соответствии со специально разработанным медико-экономическим стандартом «Болезни органов дыхания с тяжелой ХДН. Респираторная терапия». После оценки показаний к проведению ДКТ в 435 случаях было принято решение

о выдаче КК. Движение КК в ГПЦ за анализируемый период отражено на рис. 7.5. Наряду с новыми аппаратами пациенты получали технически исправные КК, возвращенные в ГПЦ после эксплуатации другими больными и прошедшие тщательную санитарную обработку оборудования.

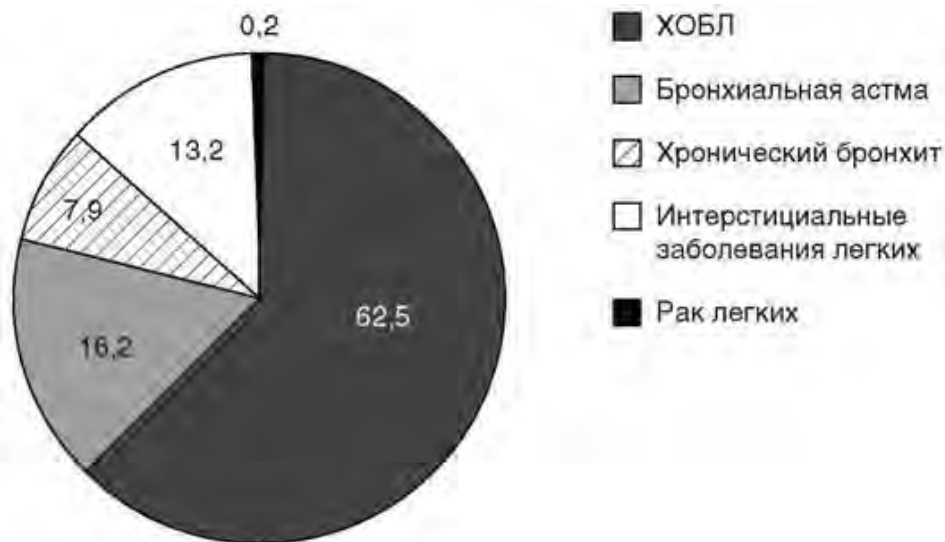


Рис. 7.4. Состав больных, консультировавшихся в Городском пульмонологическом центре СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница» в 2014-2018 гг., %

У 404 больных (92,9%) причиной развития ХГДН, приведшей к назначению ДКТ, была ХОБЛ. Реже поводом для начала лечения становились интерстициальные заболевания легких (28 пациентов, 6,4%), преимущественно идиопатический легочный фиброз.

Причинами отказа от проведения ДКТ чаще всего становились: отсутствие выраженной гипоксемии в покое, которая являлась бы основанием для начала заместительного лечения, а также улучшение состояния пациентов по мере коррекции медикаментозной терапии. В 83 случаях отказ от выдачи КК был обусловлен выраженным когнитивно-мнестическим дефицитом больных при недостатке адекватной поддержки со стороны родных и близких, продолжением ТК с низкой мотивацией к отказу от него, алкогольной зависимостью.

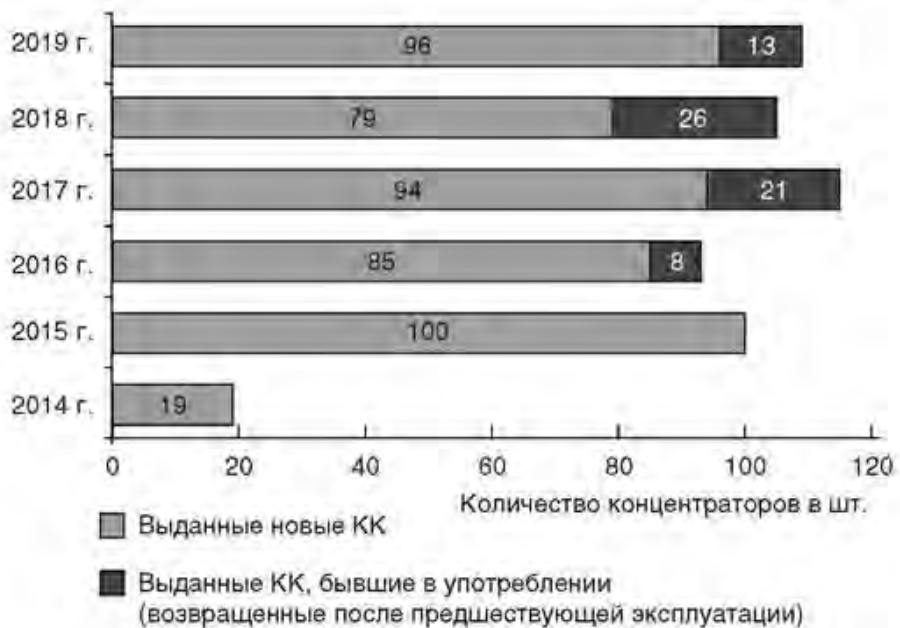


Рис. 7.5. Движение кислородных концентраторов в Городском пульмонологическом центре СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница». В скобках указано суммарное число кислородных концентраторов, предоставленных за год

Несмотря на проведение ДКТ, прогрессирующее течение респираторной патологии способствовало высокой летальности: к концу первого года наблюдения она составляла 10,4% случаев, к концу второго - 15,1%, к концу третьего - 27,0%, а к концу четвертого года достигала уже 38,3%. Причинами летальных исходов преимущественно становились респираторные инфекции и сердечно-сосудистые осложнения.

Клиническая работа в ГПЦ сочеталась с организационно-методической и научной деятельностью. За прошедший период были подготовлены пособия для практических врачей, посвященные современным подходам к лечению респираторных заболеваний, в том числе сопровождающихся развитием ХГДН, создан регистр больных ХОБЛ с ХГДН. Сотрудники ГПЦ регулярно проводят мастер-классы по вопросам диагностики и лечения болезней органов дыхания для врачей практического здравоохранения.

Для оценки эффективности ДКТ группа больных ХОБЛ, которым в 2015-2017 гг. было рекомендовано применение КК (группа 1, 262 пациента), была сопоставлена с группой нормоксемичных больных ХОБЛ (группа 2, 137 пациентов). В исследование включались пациенты с III-IV спирометрической стадией заболевания по классификации GOLD, относившиеся к группе риска D. Характеристики групп при включении в исследование указаны в табл. 7.5.

Таблица 7.5. Характеристики обследованных больных хронической обструктивной болезнью легких

Показатель	Группа 1	Группа 2
Средний возраст, год	69±3	67±6
Продолжительность заболевания от момента подтверждения диагноза, год	10 (8;10)	9 (7; 10)
Стаж курения, пачка/лет	42 (36; 48)	40 (40; 50)
Одышка по шкале mMRC, балл	4 (4; 4)*	3 (2; 3)
p_aO_2 , мм рт.ст.	52 (52; 58)*	78 (72; 86)
SpO_2 , %	87 (86; 89)*	93 (92; 94)
ФЖЕЛ, % от должного	54,9±4,5	58,3±5,7
ОФВ ₁ , % от должного	33,1±4,8	36,8±6,1
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	49,4±6,5	52,1±4,2
Количество тяжелых обострений ХОБЛ за год до начала наблюдения	3 (3; 4)*	2 (2; 3)
Количество тяжелых обострений ХОБЛ через год проведения ДКТ	2 (1; 2) #	2 (1; 2)

Примечание.

* Различия между группами достоверны, $p < 0,001$.

Различия в группе 1 на фоне проведения ДКТ достоверны, $p < 0,001$.

ФЖЕЛ, форсированная жизненная емкость легких. Больные из группы 1 по сравнению с группой 2 ожидаемо отличались более низкими значениями p_aO_2 и SpO_2 , в то время как выраженность одышки при оценке в баллах по шкале mMRC была заметно выше. Спирометрические показатели между группами существенно не отличались.

Назначение ДКТ больным группы 1 ассоциировалось с заметным снижением числа тяжелых обострений ХОБЛ. За год, предшествовавший началу ДКТ, этот показатель у пациентов из группы 1 оценивался на уровне 3 (3;4), что существенно превышало соответствующий показатель в группе 2, который составлял 2 (2;3), $p < 0,001$. Через год применения КК число тяжелых обострений в группе 1 снизилось до 2 (1;2), $p < 0,001$, и не отличалось от показателя группы 2, сохранившегося на предыдущем уровне 2 (1; 2).

До начала проведения ДКТ больным ХОБЛ при поступлении в стационар в связи с обострением заболевания в 73% случаев требовалось лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, в том числе в 59% случаев на период от 6 дней и более, в 14% случаев - менее 6 дней. Через год применения ДКТ необходимость помещения пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии уменьшилась до 48% случаев, и только в 29% случаев продолжительность этого этапа достигала 6 дней и более.

Положительная динамика числа и тяжести обострений ХОБЛ у больных из группы 1 имела важное значение не только с клинической точки зрения. Суммарные затраты на лечение обострения ХОБЛ

резко увеличиваются в случае необходимости наблюдения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии [19-21]. Стоимость госпитализации по поводу обострения ХОБЛ в 2018 г. в соответствии с медико-экономическим стандартом составляла для бюджета Санкт-Петербурга 25 710 руб. Необходимость пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии менее 6 дней добавляла к этой сумме 32 800 руб., от 6 дней и более - уже 80 700 руб. В результате средняя величина затрат на стационарное лечение больного из группы 1 достигала 264 912±31 277 руб. в год. На фоне ДКТ она уменьшилась почти вдвое, до 134 826±21 277 руб. в год, $p < 0,001$ (рис. 7.6). Несмотря на значительное финансирование, необходимое для проведения ДКТ (стоимость одного КК в ценах 2018 г. составляла 62 204 руб., затраты на его обслуживание в течение года закладывались в размере 20% стоимости), общие затраты на ведение больных с ХГДН при условии применения ДКТ уменьшались, поскольку снижалось число тяжелых обострений ХОБЛ, сопровождающихся госпитализациями и длительным пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии.

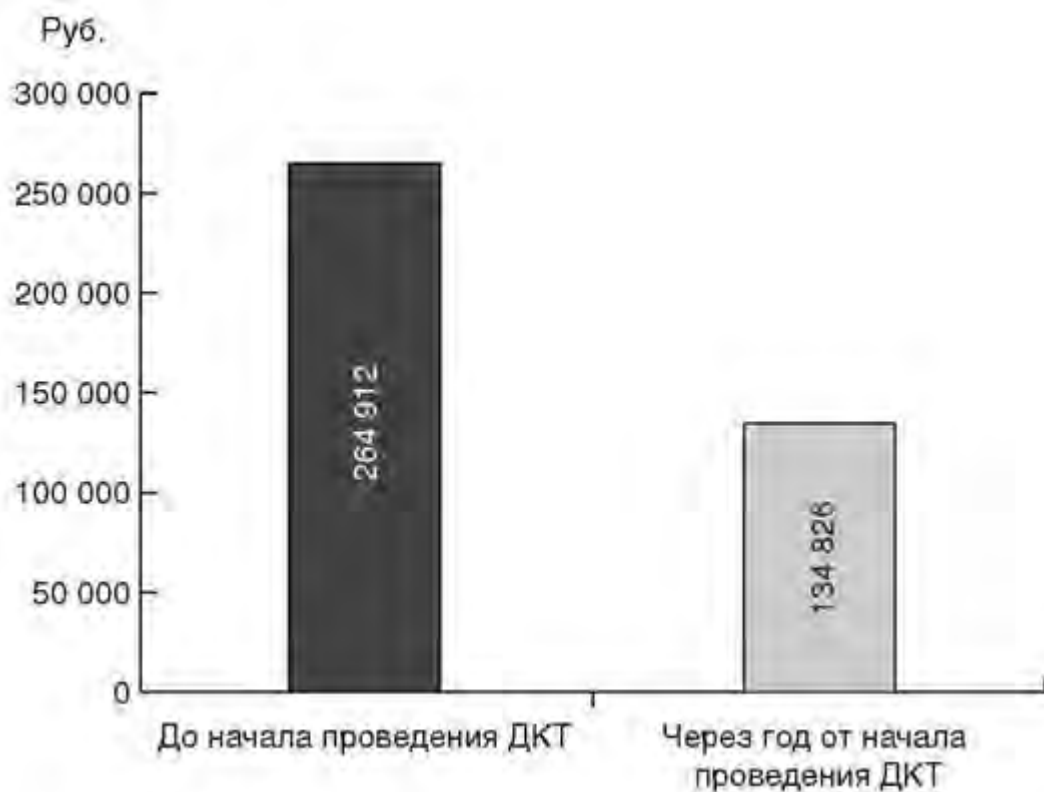


Рис. 7.6. Динамика средней величины затрат на стационарное лечение обострений хронической обструктивной болезни легких у больных на фоне проведения длительной кислородотерапии на дому, руб. в год

Таким образом, опыт ГПЦ показал, что назначение ДКТ больным ХОБЛ с ХГДН позволяет не только улучшить прогноз заболевания, но и заметно сократить финансово-экономические затраты на комплексное медико-социальное сопровождение этой категории пациентов. Анализ деятельности ГПЦ СПбГБУЗ «Введенская клиническая больница» подтверждает целесообразность создания референтных респираторных центров в других регионах Российской Федерации в соответствии с необходимой расчетной потребностью.

Список литературы

1. Christopher K.L., Porte P. Long-term oxygen therapy // Chest. 2011. Vol. 139, N 2. P. 430-434.
2. Petty T.L., McCoy R.W., Doherty D.E. Long Term Oxygen Therapy (LTOT) history, scientific foundations, and emerging technologies // 6th Oxygen Consensus Conference Recommendations. 2006. URL : http://www.nlhep.org/Documents/lt_oxygen.pdf

3. Всемирная организация здравоохранения, 2005. URL : [http:// www.who.int/healthinfo/28_CostsCE_Ageing_Chisholm.pdf](http://www.who.int/healthinfo/28_CostsCE_Ageing_Chisholm.pdf)

4. Oba Y. Cost-effectiveness of long-term oxygen therapy for chronic obstructive disease // Am. J. Manag. Care. 2009. Vol. 15, N 2. P. 97-104.

5. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL : <https://mednet.ru>

6. Milewska A., Rysiak E., Zareba I., Holownia A., Mroz R.M. Costs of treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Adv. Exp. Med. Biol. 2016. Vol. 885. P. 67-75.

DOI: https://doi.org/10.1007/5584_2015_199

7. Chiang C.H. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary care setting in Taiwan // Respirology. 2008. Vol. 13, N 5. P. 689-694. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01308.x>

8. Wallace A.E., Kaila S., Bayer V., Shaikh A., Shinde M.U., Willey V.J. et

al. Health care resource utilization and exacerbation rates in patients with COPD stratified by disease severity in a commercially insured population // J. Manag. Care Spec. Pharm. 2019. Vol. 25, N 2. P. 205-217. DOI: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.2.205>

9. Pasquale M.K., Sun S.X., Song F., Hartnett H.J., Stemkowski S.A. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. Vol. 7. P. 757-764. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S36997>

10. Ngo C.Q., Thi Bui T., Vu G.V., Chu H.T., Phan P.T., Ngoc Pham H. et al. Direct hospitalization cost of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Vietnam // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018. Vol. 16, N 1. pii: E88. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16010088>

11. Paly V.F., Naya I., Gunsoy N.B., Driessen M.T., Risebrough N., Briggs A. et al. Long-term cost and utility consequences of short-term clinically important deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2019. Vol. 14. P. 939-951. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S188898>

12. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. 2014. № 2. С. 51-57.

13. Ringbaek T.J., Viskum K., Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 20, N 1. P. 38-42.

14. Cho K.H., Kim Y.S., Nam C.M., Kim T.H., Kim S.J., Han K.T. et al. Home oxygen therapy reduces risk of hospitalisation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based retrospective cohort study, 2005-2012 // BMJ Open. 2015. Vol. 5, N 11. Article ID e009065.

DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009065>

15. Garcia-Aymerich J., Monsó E., Marrades R.M., Escarrabill J., Félez M.A., Sunyer J. et al. EFRAM Investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 164, N 6. P. 1002-1007.

16. Takir H.B., Karakurt Z., Salturk C., Kargin F., Balci M., Yalcinsoy M. et al. Reasons for ICU demand and long-term follow-up of a chronic obstructive pulmonary disease cohort // COPD. 2014. Vol. 11, N 6.

P. 627-638. DOI: <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.898041>

17. Maquilón C., Chiong H., Bello S., Naranjo C., Lira P., Díaz M. Comparative study of health care costs for patients using home oxygen therapy or those in waiting lists // Rev. Med. Chil. 2001. Vol. 129, N 12. P. 1395-1403 [article in Spanish]

18. Волчков В.А., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Козырев А.Г. Организация проведения длительной кислородотерапии у больных хронической обструктивной болезнью легких в Санкт-Петербурге // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2013. Т. XX, № 1. С. 5-9.

19. Dalal A.A., Shah M., D'Souza A.O., Rane P. Costs of COPD exacerbations in the emergency department and inpatient setting // Respir. Med. 2011. Vol. 105, N 3. P. 454-460.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.09.003>

20. Ornek T., Tor M., Altin R., Atalay F., Geredeli E., Soylu O. et al. Clinical factors affecting the direct cost of patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Med. Sci. 2012. Vol. 9, N 4. P. 285-290. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.4039>

21. Mulpuru S., McKay J., Ronksley P.E., Thavorn K., Kobewka D.M., Forster A.J. Factors contributing to high-cost hospital care for patients with COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis. 2017. Vol. 12. P. 989-995. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S126607>

РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Детализация показаний к назначению ДКТ тесно связана с выявлением предикторов необходимости такого лечения для пациента в обозримом будущем и выживаемости больных, уже находящихся на кислородной поддержке. Предпринимались повторные попытки выяснить прогностическое значение нарушений показателей функции внешнего дыхания, особенно такой скрининговой величины, как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Хотя у подавляющего большинства больных ХОБЛ с ХГДН наблюдаются низкие уровни ОФВ₁, само по себе его падение не обязательно сочетается со значительной гипоксемией, а только делает ее подтверждение более вероятным [1, 2]. Влияние степени отклонений функции внешнего дыхания на выживаемость пациентов на ДКТ одни исследователи подтверждают [3], другие - нет [4]. Риск летального исхода у больных, получающих кислородное лечение, определяется выраженностью гипоксемии и гиперкапнии, анемии (особенно в сравнении с полицитемией), возрастом, полом пациента, продолжением курения, присутствием сопутствующих заболеваний [5-8]. Большое значение для выживания таких больных имеют также индекс массы тела и сопутствующие заболевания [9].

Еще одним фактором, который влияет на летальность среди больных ХОБЛ, является диафрагмальная дисфункция [10]. Подвижность диафрагмы сказывается на величинах одышки, переносимости физических нагрузок, состоянии показателей функции внешнего дыхания [11-13]. Дисфункция диафрагмы у больных ХОБЛ объясняется рядом причин [14], которые можно разделить на респираторные и системные. К первым относится хроническая гиперинфляция, приводящая к уплощению и ухудшению контрактильной способности диафрагмы, а также постоянная необходимость справляться с преодолением повышенного сопротивления дыхательных путей. Системными факторами являются системное воспаление и оксидативный стресс, нарушения газового состава крови, пожилой возраст и сопутствующие заболевания, характерные для больных ХОБЛ, дефицит анаболических стероидов, недостаток общей физической активности, ряд лекарств, применяемых для лечения таких пациентов, в первую очередь - системные глюкокортикостероиды. Развитие дисфункции диафрагмы сопровождается редукцией миофибрилл из-за сниженной продукции белка, а также апоптозом мышечных клеток.

Сотрудники ГПЦ изучали влияние ДКТ на функциональное состояние диафрагмы у больных ХОБЛ с Ш-ГV спирометрическими стадиями заболевания по классификации GOLD, относившихся к группе риска D. С этой целью были сопоставлены пациенты из двух групп по 45 человек - с развившейся гипоксемией (группа 1) и с нормоксемией (группа 2) (табл. 7.6). После обследования пациентам из группы 1 назначали ДКТ с помощью КК. Через 12 мес больных обследовали повторно [15].

Таблица 7.6. Характеристики обследованных пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2
Возраст, год	67±6	65±6
Продолжительность заболевания, год	9 (6; 10)	8 (6; 10)
Стаж курения, пачка/лет	40 (35; 47)	40 (40; 50)
p _a O ₂ , мм рт.ст.	59 (54; 60)**	80 (72; 89)
SaO ₂ , %	88 (87; 90)**	93 (92; 94)
mMRC, балл	4 (4; 4)**	2 (2; 3)

ЖЕЛ, % от должного	47,5±9,7	51,5±10,6
ОФВ ₁ , % от должного	31,5±7,8	33,48±7,9
ФЖЕЛ, % от должного	48,7±7,5*	62,5±5,6
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	51,8±10,3	49,6±7,7

Примечание.

* Достоверны между группами 1 и 2, $p=0,008$. ** $p < 0,001$.

Что касается спирометрических характеристик функции внешнего дыхания, учитывались жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ФЖЕЛ, ОФВ₁, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа Statistica for Windows 6,0.

При исследовании функциональных показателей диафрагмы (табл. 7.7) было выявлено, что по сравнению с нормоксемичными пациентами больные с гипоксемией демонстрировали достоверно более низкие величины скорости расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании: $1,45 \pm 0,09$ и $2,13 \pm 0,16$ см/с, $p=0,014$ соответственно.

Таблица 7.7. Характеристики функционального состояния диафрагмы у обследованных пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2
Скорость сокращения мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании, см/с	$1,95 \pm 0,11$	$2,14 \pm 0,09$
Скорость сокращения мышечной части диафрагмы при форсированном дыхании, см/с	$4,21 \pm 0,39$	$4,02 \pm 0,35$
Скорость расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании, см/с	$1,45 \pm 0,09^*$	$2,13 \pm 0,16$
Скорость расслабления мышечной части диафрагмы при форсированном дыхании, см/с	$4,10 \pm 0,53$	$4,02 \pm 0,35$
Фракция утолщения мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании	$0,22 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$
Фракция утолщения мышечной части диафрагмы при форсированном дыхании	$0,17 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,06$

Примечание.

* Различия достоверны между группами 1 и 2, $p=0,014$.

Повторное обследование с учетом критериев исключения прошли 32 больных из группы 1 и 38 больных из группы 2. Трое больных из группы 1 скончались (в одном случае причиной было прогрессирование ХГДН, в двух - сердечно-сосудистые события). При проведении повторного обследования у больных в группе 1 была отмечена динамика скорости расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании: по сравнению с исходным значением ($1,45 \pm 0,09$ см/с) на фоне ДКТ наблюдалось повышение данного показателя до $2,25 \pm 0,20$ см/с, $p=0,016$. Достоверных различий между группами 1 и 2 как по этому показателю, так и по другим параметрам, характеризующим функциональное состояние диафрагмы, при повторном исследовании выявлено не было (табл. 7.8).

Таблица 7.8. Характеристики функционального состояния диафрагмы у обследованных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гипоксемией (группа 1) до и на фоне проведения длительной кислородотерапии на дому

Показатель	До начала ДКТ	На фоне ДКТ
Скорость сокращения мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании, см/с	$1,95 \pm 0,11$	$2,02 \pm 0,08$
Скорость сокращения мышечной части диафрагмы при форсированном дыхании, см/с	$4,21 \pm 0,39$	$4,35 \pm 0,34$
Скорость расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании, см/с	$1,45 \pm 0,09^*$	$2,25 \pm 0,20$
Скорость расслабления мышечной части диафрагмы при форсированном дыхании, см/с	$4,10 \pm 0,33$	$4,88 \pm 0,35$
Фракция утолщения мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании	$0,22 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,04$
Фракция утолщения мышечной части диафрагмы при форсированном дыхании	$0,17 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,03$

Примечание.

* Различия между этапами обследования достоверны, $p=0,016$.

Назначение ДКТ больным группы 1 ассоциировалось с заметным снижением количества обострений ХОБЛ. За год, предшествовавший началу ДКТ, количество обострений в год в группе 1 оценивалось как 3 (3;4), что существенно превышало показатель группы 2, 2 (2;3), $p < 0,001$. За год

применения КК количество обострений в группе 1 снизилось до 2 (1;2) ($p < 0,001$,) и не отличалось от показателя группы 2, составлявшего 2 (1;2). Таким образом, было установлено, что больные ХОБЛ с ХГДН отличаются от нормоксемичных пациентов не только более выраженными нарушениями показателей функции внешнего дыхания, газового состава крови, толерантности к физическим нагрузкам, но и характеристиками функционального состояния диафрагмы.

Следует предположить, что у наиболее тяжелых больных ХОБЛ формируется своеобразный порочный круг: прогрессирование обструктивного синдрома сопровождается истощением компенсаторных возможностей и прогрессирующим утомлением диафрагмы, главной дыхательной мышцы, а это, в свою очередь, усугубляет гиперинфляцию и приводит к нарастанию нарушений газового состава крови. Назначение в такой ситуации ДКТ способствует восстановлению функциональных возможностей диафрагмы и является одним из направлений реализации положительного влияния данного метода лечения на число обострений ХОБЛ.

Наряду с исследованием функционального состояния диафрагмы, у обследованных пациентов изучалось морфофункциональное состояние эритроцитов (табл. 7.9).

Таблица 7.9. Показатели морфофункционального состояния эритроцитов у обследованных пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2
Эритроциты, $10^{12}/л$	$5,13 \pm 0,32$	$4,95 \pm 0,43$
Гемоглобин, г/л	$150,41 \pm 12,1$	$144,07 \pm 14,5$
Средний объем эритроцита, фл	$86,97 \pm 2,45$	$85,57 \pm 3,45$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	$335 \pm 4,56$	$365,9 \pm 6,75$
RDW, фл	$56,44^* \pm 3,6$	$44,58 \pm 2,34$

Примечание.

* Достоверны различия между группами 1 и 2 ($p < 0,05$).

Количество эритроцитов, уровень гемоглобина, средний объем эритроцита, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах у больных из обеих групп оставались в пределах нормальных значений. В то же время, у пациентов с гипоксемией наблюдался анизоцитоз (увеличение стандартного отклонения ширины распределения эритроцитов по объему, red cells distribution width - standard deviation, RDW-SD), тогда как у пациентов с нормоксемией этот показатель не изменялся [16].

Несколько авторов отмечали повышение величины RDW у больных ХОБЛ и связывали их с последствиями гипоксемии, влияющей на синтез эритропоэтина, диастолической дисфункцией правого желудочка сердца и легочной гипертензии, оксидативным стрессом и системным воспалением, нарушением статуса питания [17]. Высокий уровень RDW рассматривается как негативный прогностический признак, ассоциирующийся с тяжелым течением ХОБЛ, риском повторных госпитализаций в связи с обострениями заболевания и летального исхода [17, 18]. Отмечалась положительная корреляция RDW с уровнем С-реактивного белка (СРБ), характеристиками правожелудочковой диастолической дисфункции, систолическим давлением в легочной артерии [19, 20] и отрицательная - с дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой, показателями проходимости дыхательных путей и сатурацией кислородом [17]. Выраженная связь между RDW и p_aO_2 ($r = -0,8$; $p < 0,05$) наблюдалась и у обследованных пациентов из группы 1, что, судя по всему, было отражением тяжелой гипоксемии.

Следующим направлением научной деятельности ГПЦ стало изучение влияния ДКТ на активность системного воспаления и состояние легочной гемодинамики у больных ХОБЛ. Были обследованы 60 больных ХОБЛ в стабильном состоянии, средний возраст которых составил $66,2 \pm 5,7$ года. В исследование включались пациенты со смешанным (эмфизематозно-бронхитическим) фенотипом заболевания, III-IV спирометрическими стадиями по классификации GOLD, относившиеся к группе риска D [21].

Пациенты были разделены на три группы по 20 человек: группа 1 - больные ХОБЛ с гипоксемией, получающие ДКТ, группа 2 - больные ХОБЛ с гипоксемией, не получавшие ДКТ, группа 3 - больные

ХОБЛ с нормоксемией (табл. 7.10). После первичного обследования пациентов из 1-й группы назначали ДКТ продолжительностью 16 ч в сутки. Через 12 мес больных обследовали повторно.

Таблица 7.10. Характеристики обследованных пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Возраст, год	65,6±6,0	67,8±6,5	64,8±7,5
Продолжительность заболевания, год	40,5±10,4	42,85±9,5	7,6±3,5
Стаж курения, пачка/лет	8,8±1,4*	9,8±2,1	43 (33; 45)
p _a O ₂ , мм рт.ст.	55,3±6,2*	56,0±6,7	77,9±5,8
SaO ₂ , %	86,8±3,1*	87,3±3,2	93,8±1,1
mMRC, балл	3,3±0,4*	3,1±0,5	2,1±0,6
САТ, балл	32,3±2,0*	33,6±2,0	26,0±3,4
6-минутный шаговый тест, м	196,5±23,6*	200,5±34,1	318,7±26,1
ЖЕЛ, % от должного	44,3±10,0	46,7±8,6	52,5±9,7
ФЖЕЛ, % от должного	45,7±12,6*	48,0±11,6	63,8±13,7
ОФВ ₁ , % от должного	28,2±5,6	29,2±5,5	30,8±4,6
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	53,8±13,0	51,1±10,3	45,5±7,67

Примечание.

* Достоверны различия между группами 1, 2 и 3 ($p < 0,05$).

Активность системного воспаления оценивалась путем измерения содержания СРБ, фибриногена, сывороточного N-концевого пронатрийуретического пептида В-типа (Nt-pro-BNP).

Системное воспаление играет важную роль в патогенезе ХОБЛ, способствуя развитию ряда внелегочных осложнений [22], в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ишемической болезни сердца, и рака легких. Как было показано, концентрация ряда маркеров системного воспаления (количество лейкоцитов, СРБ, интерлейкины 6, 8, фактор некроза опухолей α) может быть повышена у больных ХОБЛ даже вне обострения, что сопряжено для таких пациентов с кратным увеличением летальности и частоты ежегодных обострений респираторного заболевания [23, 24].

У пациентов, имеющих нарушения газового состава крови (группы 1 и 2), отмечались более выраженные признаки системного воспаления. В частности, уровень СРБ у них достигал 9,9±2,69 мг/л (группа 1) и 10,11±3,14 (группа 2), превышая в 2 раза значения показателя у больных с нормоксемией (табл. 7.11). Известно, что содержание СРБ выше 3 мг/л у больных ХОБЛ является неблагоприятным прогностическим признаком, указывающим на повышенный риск летального исхода [25]. В соответствии с литературными данными уровень СРБ коррелирует с показателями функции внешнего дыхания, выраженностью одышки, содержанием гемоглобина и, что примечательно, величиной SpO₂ [26].

При обследовании в динамике у больных ХОБЛ с гипоксемией наблюдалась тенденция к снижению активности системного воспаления на фоне ДКТ, в то время как у пациентов, не получавших ДКТ, концентрация СРБ через год повысилась.

Считается, что высокие концентрации фибриногена сочетаются с увеличением риска обострений ХОБЛ [27]. У обследованных пациентов, однако, содержание фибриногена выглядело сопоставимым, что скорее соответствует мнению о нем как о наиболее стабильном воспалительном биомаркере ХОБЛ [28].

С частыми обострениями ХОБЛ, а также с более высокой летальностью в целом, независимо от количества обострений, ассоциируется и уровень Nt-pro-BNP [29]. У больных ХОБЛ высокие значения Nt-pro-BNP сопряжены с развитием левожелудочковой недостаточности при обострении респираторной патологии [30]. Вместе с тем связь между концентрацией Nt-pro-BNP и частотой обострений прослеживалась и у пациентов без подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Величина Nt-pro-BNP коррелировала со значениями газового состава крови и степенью легочной гипертензии даже у тех больных ХОБЛ, у которых не было застойной сердечной недостаточности и эпизодов тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе [32].

Таблица 7.11. Показатели системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких с гипо- и нормоксемией

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Исходно	Через год	Исходно	Через год	Исходно	Через год
СРБ, мг/л	9,97+2,69*	7,68+2,0*	10,11+3,14*	12,56+7,46	4,19+3,0▲	6,78+2,57
Nt-proBNP, пг/мл	280,67+ 152,54*▲	179,23+ 120,49+	273,45+ 115,44*	289,51+88,52	109,08+ 52,42▲	127,65+ 43,51
Фибриноген, г/л	5,11+0,96*	4,94+0,74	4,76+1,03	4,73+0,85	4,75+1,28	4,82+0,52

Примечание.

* Достоверны различия между группами 1,2 и 3 ($p < 0,05$).

▲ Достоверны различия между исходными показателями и показателями через год в группах 1, 2 и 3 ($p < 0,05$).

+ Достоверны различия между показателями через год в группах 1 и 2 ($p < 0,05$).

У наблюдавшихся в ГПЦ больных с гипоксемией концентрация Nt-pro-BNP была повышена и достоверно отличалась от показателя у пациентов с нормоксемией, у которых этот показатель находился на верхней границе нормы (см. табл. 7.11).

Через год проведения ДКТ (группа 1) значение Nt-pro-BNP демонстрировало тенденцию к снижению. Напротив, у пациентов из групп 1 и 2 было обнаружено повышение содержания Nt-pro-BNP. Полученные результаты могут быть объяснены влиянием ДКТ на снижение легочной гиперинфляции и уменьшением систолического давления в легочной артерии.

В ряде исследований было продемонстрировано, что у больных ХОБЛ развиваются функциональные нарушения правых и левых отделов сердца, представленные чаще всего диастолической дисфункцией [33, 34]. Субклиническая дисфункция правого желудочка может наблюдаться уже на ранних стадиях ХОБЛ. Выявлена взаимосвязь между степенью диастолической дисфункции и парциальным давлением кислорода в артериальной крови [35]. Гипоксия у больных ХОБЛ играет важную роль в развитии легочной гипертензии, провоцируя явления вазоконстрикции. Кроме того, формирующиеся эмфизематозные изменения легочной ткани вызывают механическую компрессию легочного сосудистого русла, способствуя его структурным изменениям со временем. В генезе легочной гипертензии важную роль играет еще и системное воспаление, что подтверждается корреляцией между концентрациями воспалительных маркеров, в том числе СРБ, и значением давления в легочной артерии [36].

Для уточнения влияния ДКТ на центральную гемодинамику больным ХОБЛ дважды, исходно и через год, проводили эхокардиографию в М- и В-режимах. Определялись показатели, характеризующие глобальную систолическую функцию левого желудочка: минутный и ударный объемы, конечный диастолический размер, фракция выброса. Для выявления нарушений диастолической функции левого желудочка оценивали состояние трансмитрального потока крови. Измеряли скорости раннего (Е), позднего (А) диастолического наполнения желудочков и отношение Е/А. Рассчитывали толщину задней стенки левого желудочка в диастолу, межжелудочковой перегородки, индекс массы миокарда левого желудочка, переднезадний размер левого предсердия. Оценка состояния правых отделов сердца проводилась путем измерения медиально-латерального размера правого предсердия (ПП), конечного диастолического размера правого желудочка, толщины его передней стенки в диастолу. Определение систолического давления в легочной артерии проводили с помощью непрерывно-волновой доплерографии.

У всех обследованных больных ХОБЛ наблюдались нарушения легочно-сердечной гемодинамики, касающиеся прежде всего правых камер сердца (табл. 7.12). Увеличение размера правого желудочка в диастолу свидетельствовало о формировании его дилатации. У больных ХОБЛ с гипоксемией (группы 1 и 2) размер правого желудочка в диастолу достоверно отличался от соответствующего показателя у пациентов с нормоксемией (группа 3). Толщина миокарда передней стенки правого желудочка в диастолу у пациентов с гипоксемией также была повышена, указывая на гипертрофию миокарда правого желудочка. Наряду с перечисленными признаками

хронического легочного сердца сердца определены еще и повышены систолического давления в легочной артерии. Средние значения систолического давления в легочной артерии были достоверно выше у больных ХОБЛ с гипоксемией.

Фракция выброса левого желудочка не выходила за пределы нормы и не имела достоверных отличий между группами. Вместе с тем толщина миокарда задней стенки левого желудочка в диастолу и размер левого предсердия были достоверно выше у больных ХОБЛ с гипоксемией (группы 1 и 2). Показатели, характеризующие диастолическую функцию желудочков, были снижены во всех группах, но Е/А левого желудочка была достоверно ниже у пациентов с гипоксемией. О высокой частоте диастолической дисфункции левого желудочка, достигающей у больных с тяжелым течением ХОБЛ 90% случаев, и о корреляции ее степени с уровнем p_{aO_2} и активностью системного воспаления (в частности, с концентрацией СРБ) сообщали и другие авторы [37, 38].

Таблица 7.12. Показатели легочно-сердечной гемодинамики у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гипо- и нормоксемией

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Исходно	Через год	Исходно	Через год	Исходно	Через год
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	4,75+0,65	4,60+0,66	4,43+0,64	4,44+0,66	4,47+0,41	4,39+0,39
Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, см	1,05+0,15*	0,99+0,15	1,05+0,16*	1,08+0,18	0,90+0,11	0,93+0,10
Межжелудочковая перегородка, см	1,03+0,17	0,98+0,15	1,07+0,15*	1,06+0,16	0,89+0,12	0,91+0,09
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	91,3+15,94	95,35+27,36	96,+13 [▲]	112,20+35,73	87,95+16	90,20+18,71
Фракция выброса, %	64,59+4,25	65,35+4,60 ⁺	64,05+4,78	62,55+4,74	65,35+3,24	66,88+2,11
Переднезадний размер левого предсердия, см	4,13+0,52*	4,12+0,45	4,29+0,31*	4,37+0,39	3,79+0,48	3,74+0,42
Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	Исходно	Через год	Исходно	Через год	Исходно	Через год
Конечный диастолический размер правого желудочка, см	3,46+0,25*	3,45+0,29 ⁺	3,56+0,23*	3,63+0,29	3,27+0,31	3,31+0,20
Толщина передней стенки правого желудочка в диастолу, см	0,48+0,05*	0,49+0,05	0,51+0,04*	0,52+0,04	0,46+0,04	0,45+0,04
Медиально-латеральный размер правого предсердия, см	4,77+0,44* [▲]	4,67+0,44	4,95+0,52*	5,16+0,55	4,41+0,51	4,56+0,43
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	44,35+7,72* [▲]	40,15+6,33 ⁺	48,04+6,88* [▲]	51,35+7,48	37,2+6,65	39,02+6,5
Е/А левого желудочка	0,72+0,13* [▲]	0,80+0,15 ⁺	0,67+0,13*	0,67+0,12	0,91+0,18	0,85+0,14
Е/А правого желудочка	0,55+0,11*	0,59+0,13 ⁺	0,52+0,13*	0,48+0,13	0,67+0,14	0,67+0,11

Примечание.

* Достоверны различия между группами 1, 2 и 3 ($p < 0,05$).

[▲] Достоверны различия между исходными показателями и показателями через год в группах 1, 2 и 3 ($p < 0,05$).

⁺ Достоверны различия между показателями через год в группах 1, 2 и 3 ($p < 0,05$).

При повторном обследовании через год было выявлено, что пациенты с гипоксемией, получавшие ДКТ (группа 1), демонстрировали тенденцию к стабилизации показателей гемодинамики и к снижению величины систолического давления в легочной артерии, что не происходило у больных из группы 2. Кроме того, за время наблюдения в группе 2 увеличился индекс массы миокарда левого желудочка.

Сведения, полученные сотрудниками ГПЦ, соответствием выводов из исследований NOTT [39] и MRC [40], где было показано, что проведение ДКТ сопровождается снижением или стабилизацией, соответственно, давления в легочной артерии. В более позднем проспективном шестилетнем наблюдении за больными ХОБЛ, получавшими ДКТ, отмечалось, что уровень давления в легочной артерии в первые пару лет слегка снижался, а затем возвращался к исходному уровню [41]. Вероятно, эффект ДКТ обусловлен в данном случае снижением легочной вазоконстрикции и легочного сосудистого сопротивления.

Таким образом, научные исследования, проводившиеся в ГПЦ, указали на развитие выраженных изменений гемодинамики по большому и малому кругам кровообращения у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, выявили нарушение параметров функционального состояния диафрагмы, повышение концентраций маркеров системного воспаления, морфофункциональные изменения эритроцитов. Все перечисленные отклонения патогенетически представляются тесно связанными между собой, что подтверждается наличием корреляционных связей, и прогрессируют по мере нарастания гипоксемии. Их стабилизация или даже уменьшение после начала длительной кислородотерапии на дому обосновывает целесообразность применения данного метода лечения и может рассматриваться в контексте механизмов, посредством которых реализуется клинический эффект коррекции газового состава крови.

Список литературы

1. Lim S., MacRae K.D., Seed W.A., Roberts C.M. The value of forced expiratory volume in 1 s in screening subjects with stable COPD for PaO₂ < 7.3 kPa qualifying for long-term oxygen therapy // *Respir. Med.* 1998. Vol. 92, N 9. P. 1122-1126.
2. Rodriguez D.A., Jover L., Drakulovic M.B., Gómez F.P., Roca J., Albert Barberà J. et al. Below what FEV₁ should arterial blood be routinely taken to detect chronic respiratory failure in COPD? // *Arch. Bronconeumol.* 2011. Vol. 47, N 7. P. 325-329. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.02.009>
3. Dallari R., Barozzi G., Pinelli G., Merighi V., Grandi P., Manzotti M. et al. Predictors of survival in subjects with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy // *Respiration.* 1994. Vol. 61, N 1. P. 8-13.
4. Law S., Boyd S., Macdonald J., Raeside D., Anderson D. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving long-term oxygen therapy // *BMJ Support. Palliat. Care.* 2014. Vol. 4, N 2. P. 140-145. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2012-000432>
5. Boutou A.K., Karrar S., Hopkinson N.S., Polkey M.I. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor // *Respiration.* 2013. Vol. 85, N 2. P. 126-131. DOI: <https://doi.org/10.1159/000338792>
6. Ekström M.P., Jøgréus C., Ström K.E. Comorbidity and sex-related differences in mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 4. Article ID e35806. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035806>
7. Kollert F., Tippelt A., Müller C., Jörres R.A., Porzelius C., Pfeifer M., Budweiser S. Hemoglobin levels above anemia thresholds are maximally predictive for long-term survival in COPD with chronic respiratory failure // *Respir. Care.* 2013. Vol. 58, N 7. P. 1204-1212. DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.01961>
8. Lima D.F., Dela Coleta K., Tanni S.E., Silveira L.V., Godoy I., Godoy I. Potentially modifiable predictors of mortality in patients treated with long-term oxygen therapy // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105, N 3. P. 470-476. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.08.012>
9. Marti S., Muñoz X., Rios J., Morell F., Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27, N 4. P. 689-696.
10. amaguti W.P., Paulin E., Salge J.M., Chammas M.C., Cukier A., Carvalho C.R. Diaphragmatic dysfunction and mortality in patients with COPD // *J. Bras. Pneumol.* 2009. Vol. 35, N 12. P. 1174-1181.

11. Paulin E., Yamaguti W.P., Chammas M.C., Shiba S., Stelmach R., Cukier A. et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101, N 10. P. 2113-2118.
12. Hellebrandová L., Chlumský J., Vostatek P., Novak D., Rýznarová Z., Bunc V. Airflow limitation is accompanied by diaphragm dysfunction // *Physiol Res.* 2016. Vol. 65, N 3. P. 469-479.
13. Rocha F.R., Brüggemann A.K., Francisco D.S., Medeiros C.S., Rosal D., Paulin E. Diaphragmatic mobility: relationship with lung function, respiratory muscle strength, dyspnea, and physical activity in daily life in patients with COPD // *J. Bras. Pneumol.* 2017. Vol. 43, N 1. P. 32-37.
DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000097>
14. Gea J., Pascual S., Casadevall C., Orozco-Levi M., Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings // *J. Thorac. Dis.* 2015. Vol. 7, N 10. P. E418- E438. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04>
15. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А., Козырев А.Г., Гичкин А.Ю., Склярова Д.Б. Функциональное состояние диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне проведения длительной кислородотерапии // *Бюллетень сибирской медицины.* 2016. Т. 15, № 5. С. 126-133. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-5-126-133>
16. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярова Д.Б., Волчков В.А., Гичкин А.Ю. Предикторы прогрессирования хронической дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной патологией легких // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2016. Т. 56, № 4. С. 82-86.
17. Tertemiz K.C., Ozgen Alpaydin A., Sevinc C., Ellidokuz H., Acara A.C., Cimrin A. Could «red cell distribution width» predict COPD severity? // *Rev. Port. Pneumol. (2006).* 2016. Vol. 22, N 4. P. 196-201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.11.006>
18. Epstein D., Nasser R., Mashiach T., Azzam Z.S., Berger G. Increased red cell distribution width: a novel predictor of adverse outcome in patients hospitalized due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med.* 2018. Vol. 136. P. 1-7.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.011>
19. Seyhan E.C., Özgül M.A., Tutar N., Ömür I., Uysal A., Altin S. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *COPD.* 2013. Vol. 10, N 4. P. 416-424.
DOI: <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.758697>
20. Sincer I., Zorlu A., Yilmaz M.B., Dogan O.T., Ege M.R., Amioglu G. et al. Relationship between red cell distribution width and right ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Heart Lung.* 2012. Vol. 41, N 3. P. 238-243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2011.07.011>
21. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярова Д.Б., Волчков В.А., Гичкин А.Ю., Волčkova Е.В. Влияние длительной кислородотерапии на системное воспаление, функцию диафрагмы и легочно-сердечную гемодинамику у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Медицинский альянс.* 2017. № 4. С. 80-87.
22. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer // *Clin. Transl. Med.* 2015. Vol. 4, N 1. P. 68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40169-015-0068-z>
23. Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I., MacNee W., Tal-Singer R., Miller B.E. et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 5. Article ID e37483. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>
24. Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L., Dahl M., Lange P., Vestbo J. et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease // *JAMA.* 2013. Vol. 309, N 22. P. 2353-2361. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5732>
25. Deng Z.C., Zhao P., Cao C., Sun S.F., Zhao F., Lu C.Y. et al. C-reactive

protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease // *Exp. Ther. Med.* 2014. Vol. 7, N 2. P. 443-446.

26. Aksu F., Capan N., Aksu K., Ofluoglu R., Canbakan S., Yavuz B. et al. C-reactive protein levels are raised in stable chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure // *J. Thorac. Dis.* 2013. Vol. 5, N 4. P. 414-421. DOI:

<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.27>

27. Groenewegen K.H., Postma D.S., Hop W.C., Wielders P.L., Schlösser N.J., Wouters E.F. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations // *Chest.* 2008. Vol. 133, N 2. P. 350-357. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.07-1342>

28. Dickens J.A., Miller B.E., Edwards L.D., Silverman E.K., Lomas D.A., Tal-Singer R. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort // *Respir. Res.* 2011. Vol. 12. P. 146. DOI: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-146>

29. Pavasini R., Tavazzi G., Biscaglia S., Guerra F., Pecoraro A., Zaraket F. Et al. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis // *Chron. Respir. Dis.* 2017. Vol. 14, N 2. P. 117-126. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479972316674393>

30. Andrijevic I., Milutinov S., Lozanov Crvenkovic Z., Matijasevic J., Andrijevic A., Kovacevic T. et al. N-Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) as a diagnostic biomarker of left ventricular systolic dysfunction in patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD) // *Lung.* 2018. Vol. 196, N 5. P. 583-590. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0137-3>

31. Labaki W.W., Xia M., Murray S., Curtis J.L., Barr R.G., Bhatt S.P. et al. NT-proBNP in stable COPD and future exacerbation risk: analysis of the SPIROMICS cohort // *Respir. Med.* 2018. Vol. 140. P. 87-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.005>

32. Chi S.Y., Kim E.Y., Ban H.J., Oh I.J., Kwon Y.S., Kim K.S. et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a prognostic marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Lung.* 2012. Vol. 190, N 3. P. 271-276. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-011-9363-7>

33. Hilde J.M., Skjorten I., Grotta O.J., Hansteen V., Melsom M.N., Hisdal J. Et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62, N 12. P. 1103-1111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.091>

34. Gulen S.T., Eryilmaz U., Yilmaz M., Karadag F. Left ventricular dysfunction in relation with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients // *Korean J. Intern. Med.* 2019. Vol. 34, N 3. P. 569-578. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.366>

35. Skjorten I., Hilde J.M., Melsom M.N., Hansteen V., Steine K., Humerfelt S. Pulmonary artery pressure and PaO₂ in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med.* 2013. Vol. 107, N 8. P. 1271-1279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.03.021>

36. Kaźmierczak M., Ciebiada M., Pękała-Wojciechowska A., Pawłowski M., Pietras T., Antczak A. Correlation of inflammatory markers with echocardiographic parameters of left and right ventricular function in

patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2014. Vol. 124, N 6. P. 290-297.

37. López-Sánchez M., Muñoz-Esquerre M., Huertas D., Gonzalez-Costello J., Ribas J., Manresa F. et al. High prevalence of left ventricle diastolic dysfunction in severe COPD associated with a low exercise capacity: a cross-sectional study // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 6. Article

ID e68034. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068034>

38. López-Sánchez M., Muñoz-Esquerre M., Huertas D., Montes A., Molina-Molina M., Manresa F. et al. Inflammatory markers and circulating extracellular matrix proteins in patients with chronic obstructive pulmonary disease and left ventricular diastolic dysfunction // Clin.Respir. J. 2017. Vol. 11, N 6. P. 859-866. DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.12428>

39. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group // Ann. Intern. Med. 1980. Vol. 93, N 3. P. 391-398.

40. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical

Research Council Working Party // Lancet. 1981. Vol. 1, N 8222. P. 681-686.

41. Zieliński J., Tobiasz M., Hawryłkiewicz I., Sliwiński P., Pałasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study // Chest. 1998. Vol. 113, N 1. P. 65-70.