

ПРИЧИНЫ ОТСУТСТВИЯ ОТВЕТА НА ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ОКСИД АЗОТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

ВАСИЛИЙ АНДРЕЕВИЧ ШТАБНИЦКИЙ, научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии
ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия, тел. +7-495-465-52-64, e-mail: vashtab@rambler.ru

АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ ЧУЧАЛИН, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, директор
ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия, тел. +7-495-465-52-64

Реферат. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является актуальной проблемой на стыке современной пульмонологии и интенсивной терапии. Несмотря на прогресс в понимании и лечении этого заболевания смертность по-прежнему остается достаточно высокой, а тяжелая дыхательная недостаточность нуждается в проведении респираторной поддержки с жесткими параметрами ИВЛ. Разработаны дополнительные методы улучшения оксигенации, среди которых — использование ингаляционного оксида азота (iNO). Не существует четкого объяснения различному ответу на ингаляционный оксид азота у пациентов с ОРДС. Нами было запланировано открытое сравнительное проспективное исследование, одной из целей которого было выявление причины отсутствия ответа на ингаляционный оксид азота. Всем пациентам с ОРДС согласно критериям 2012 г. средне-тяжелого и тяжелого течения назначался ингаляционный оксид азота для коррекции гипоксемии ($n=30$). После разделения пациентов на ответивших и не ответивших сравнивались показатели тяжести состояния, газообмена, гемодинамики и системного воспаления. Ответившие пациенты отличались по показателю сердечного выброса — $6,8 (\pm 2,2)$ л/мин vs $4,9 (\pm 0,7)$ л/мин; $p=0,006$, также наблюдались незначимые отличия по показателю системного воспаления и индексу оксигенации. Процент прироста был связан отрицательной связью с изначальным индексом $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Ответ на оксид азота не был связан с причиной ОРДС, также ответ на ингаляционный оксид азота не был связан с вероятностью летального исхода.

Ключевые слова: ОРДС, ИВЛ, оксид азота, дыхательная недостаточность.

CAUSES OF NON-RESPONDING TO INHALED NITRIC OXIDE FOR RESPIRATORY DISTRESS-SYNDROME

VASILIIY A. SHTABNITSKIY, research officer in clinical pharmacology laboratory FGBU «Pulmonology research institute»
FMBA of Russia, Moscow, Russia, tel. +7-495-465-52-64, e-mail: vashtab@rambler.ru

ALEXANDER G. CHUCHALIN, PhD, MD, professor, Academic RAS, Director of FGBU «Pulmonology research institute»
FMBA of Russia, Moscow, Russia, tel. +7-495-465-52-64

Abstract. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is actual problem on the edge of modern pulmonology and intensive care medicine. Despite current progress in ARDS pathology and management, mortality continues to be high, and physicians still need to apply respiratory support with traumatic ventilation parameters. There are several methods of additional oxygenation improvement, inhaled nitric oxide is one of them. Still there is no clear explanation of different response rates to iNO therapy. We planned and conducted non-randomized open label prospective observational study, one of the aims was to determine the cause of non-responding to iNO therapy. All patients included in the study, according to 2012 criteria were treated with iNO ($n=30$). After dividing patients to responders and non-responders group, different parameters of severity, oxygenation and hemodynamic parameters and inflammatory response were assessed. Responders had a higher level of cardiac output — $6,8 (\pm 2,2)$ vs $4,9 (\pm 0,7)$; $p=0,006$, also there was non-significant differences in oxygenation and inflammatory response. There was a negative correlation with oxygenation improvement and baseline $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ level. iNO was not linked with ARDS etiology, and mortality probability.

Key words: ARDS, Invasive ventilation, respiratory failure, nitric oxide.

Введение. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — это диффузное воспалительное, связанное с повреждающим фактором, заболевание легких, которое характеризуется повышением проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, формированием некардиогенного отека легких и снижением количества вентилируемых альвеол [1].

ОРДС характеризуется острым началом, появлением двусторонних инфильтратов на рентгенограмме или компьютерной томограмме (КТ) легких и гипоксемией с индексом оксигенации $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт.ст. на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и уровне $\text{PEEP} > 5$ см вод.ст. при отсутствии клинических данных о левожелудочковой недостаточности [1].

По данным разных авторов, встречаемость ОРДС составляет от 1,5 до 17,9 на 100 тыс. населения [2—5].

Летальность при ОРДС стремится к снижению, если к моменту описания летальность колебалась от

40 до 60% [6—7], то в серии рандомизированных исследований «ARDS Network» показатель летальности варьировал от 35 до 20% [8].

Для поддержания необходимой оксигенации оптимальным методом респираторной поддержки является проведение ИВЛ. Изменение легочной механики при ОРДС, низкий легочный комплаенс, коллапс альвеол и отсутствие нормального сурфактанта делают проведение ИВЛ достаточно сложным и травмируют легочную ткань. Считается, что повреждение легких при ИВЛ связано с неравномерным распределением дыхательного объема в более здоровые альвеолы, формированием сил натяжения между поврежденными и неповрежденными альвеолами, повторными открытиями и закрытиями спавшихся альвеол. Кроме того, высокие фракции кислорода в дыхательной смеси способствуют поддержанию перекисного окисления и повреждения альвеолярного эпителия и сурфактанта [9—11].

Для снижения степени повреждения легких при проведении ИВЛ была разработана концепция протективной вентиляции легких, при которой вентиляция легких осуществляется с дыхательным объемом из расчета 6—8 мл/кг массы тела и давлением плато менее 35 см вод. ст. Данный подход к вентиляции изменил всю концепцию терапии ОРДС, что, по данным исследований «ARDS Network», позволяет снизить летальность на 22% [12].

Одним из дополнительных методов коррекции дыхательной недостаточности при ОРДС является использование ингаляционного оксида азота (iNO). Оксид азота — это высокореактивное соединение азота, которое обладает универсальными свойствами вазодилатации. При ингаляции iNO молекула быстро проникает через альвеолокапиллярную мембрану и воздействует на гладкую мускулатуру малого круга кровообращения, приводя к расширению сосудов. При ОРДС, который характеризуется мозаичным повреждением альвеол, назначение оксида азота приводит к селективной вазодилатации, так как оксид азота поступает преимущественно в неповрежденные альвеолы, соответственно кровоток распределяется больше в область здоровых альвеол, тем самым улучшаются вентиляционно-перфузионные отношения и снижается фракция шунта.

iNO применяется в комплексной терапии ОРДС как дополнительный метод улучшения оксигенации с 1993 г. Однако, несмотря на явное улучшение показателей оксигенации, что было показано в исследованиях R. Rossaint et al., 1994 и L.M. Bigatello et al., 1994 [13, 14], терапия ингаляционным оксидом азота не показала своей эффективности в улучшении показателей выживаемости, что было подтверждено в рандомизированном исследовании R.W. Taylor et al. в 2004 г. [15]. Причины разного ответа на iNO впервые были исследованы E. Mourgeon et al. в 1997 г. В исследовании двух групп из 8 больных с ОРДС было показано, что iNO более эффективен у пациентов с септическим шоком, приводя к выраженному приросту оксигенации [16]. Вопрос отсутствия ответа на терапию оксидом азота и методы улучшения оксигенации были исследованы J.A. Johanningman et al. в 2000 г. Было показано, что дополнительное увеличение РЕЕР приводило к большему росту оксигенации после применения iNO. Так, у 6 из 9 пациентов, не ответивших на iNO, увеличение РЕЕР в среднем на 3,7 см приводило к появлению ответа на ингаляцию 1 ppm оксида азота. Был сделан вывод, что у пациентов, не ответивших на оксид азота, возможно дополнительное улучшение оксигенации с помощью титрации РЕЕР [17]. Несмотря на отсутствие влияния на прогноз, терапия iNO остается перспективным методом коррекции гипоксемии при ОРДС. По данным разных авторов, процент ответа на терапию iNO колеблется от 40 до 60%. На сегодняшний день не существует четкого объяснения данному феномену.

Нами было спланировано и проведено открытое сравнительное проспективное исследование, одной из целей которого было определение причины отсутствия ответа на iNO при ОРДС.

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов с диагнозом ОРДС согласно критериям «Берлинского определения» 2012 г. [1]. В исследование включались пациенты с ОРДС I и II стадии, с индексом $PaO_2/FiO_2 < 200$ и феноменом рефрактерной гипоксемии. Рефрактерность мы определяли как потреб-

ность в назначении параметров ИВЛ с $FiO_2 < 60\%$ и/или $PEEP > 10$ см вод. ст. Из исследования были исключены пациенты с острой левожелудочковой недостаточностью и другой причиной острой дыхательной недостаточности, кроме ОРДС, и больные с хронической дыхательной недостаточностью в анамнезе.

Дизайн исследования был запланирован как сравнительно открытое проспективное. Все пациенты, включенные в исследование, находились на ИВЛ. Пациентам проводилась оценка степени тяжести по шкале APACHE II, степень повреждения легочной ткани оценивалась по шкале «lung injury score». Степень дыхательной недостаточности оценивалась с помощью индекса PaO_2/FiO_2 , также для детальной оценки дыхательного статуса определялись показатели альвеоло-артериального градиента $A-aO_2$, фракции шунта Qs/Qt , доставки (VO_2) и потребления (DO_2) кислорода, а также отношение потребления к доставке (VO_2/DO_2). Уровень системного воспаления оценивался с помощью количественного определения С-реактивного белка и полуколичественного определения концентрации прокальцитонина. Пациентам проводилось бактериологическое исследование крови и мокроты с определением микроорганизма и его чувствительности. Центральная гемодинамика оценивалась с помощью методики импедансной кардиографии.

Всем больным проводилась терапия ингаляционным оксидом азота в дыхательный контур аппарата ИВЛ. Индивидуальная доза подбиралась с помощью прибора NOxBOX mobile («Bedfont», Великобритания), в котором предусмотрено дозирующее устройство и электрохимический датчик, в реальном времени отслеживающий концентрации NO, NO₂, O₂. После проведения терапии и подбора дозы, которая титровалась от 1 до 15 ppm, и получения минимальной дозы, вызывающей рост сатурации, проводилось повторное определение кислородного статуса пациента. Прирост индекса $PaO_2/FiO_2 > 20\%$ от изначального оценивался как положительный ответ на терапию iNO.

Результаты и их обсуждение. В исследование было включено 29 пациентов с диагнозом ОРДС. Характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Характеристика пациентов

| Характеристика | Mean (±SD) |
|---|--------------|
| Возраст, лет | 50,3 (±12,1) |
| ИМТ, кг/м ² | 30,5 (±5,5) |
| Длительность ИВЛ, сут | 22,3 (±10,3) |
| Длительность нахождения в стационаре, сут | 27,7 (±13,2) |
| Длительность терапии iNO, сут | 4,3 (±2,2) |
| APACHE II | 20,3 (±1,9) |
| Lung injury score (0—4) | 2,7 (±0,7) |

Причина развития ОРДС была разная; в группу больных были включены пациенты со следующей этиологией повреждения легких: перитонит — 14 больных (из них 11 с панкреонекрозом), состояние после объемных оперативных вмешательств с выраженной кровопотерей — 3 больных, поли-травма — 1 больной, инфекция мягких тканей — 1 больной, пневмония — 11 больных (из них 6 с внутрибольничной пневмонией, 3 с аспирационной пневмонией, 2 с внебольничной пневмонией). При

проведении бактериологического исследования крови в 47% процентах определялся рост *Acinetobacter baumannii*, в 27% — *Klebsiella pneumoniae*, в 16% — *Staphylococcus aureus*, в 11% — *Enterococcus spp.*, в 5% — *Pseudomonas aeruginosa*. При полуколичественном определении уровня прокальцитонина в 43% определялся уровень 0,5—2 нг/мл, в 37% — 2—10 нг/мл, в 20% >10 нг/мл.

Таблица 2

Характеристика пациентов

| Показатель | Mean (±SD) |
|---|----------------|
| PaO ₂ /FiO ₂ | 113,3 (±33,7) |
| A-a O ₂ , мм рт.ст. | 113,3 (±33,7) |
| Qs/Qt, n<5% | 40,5 (±12,9) |
| DO ₂ , n=520—720 | 921,4 (±268,5) |
| VO ₂ , n=110—160 | 225,7 (±116,0) |
| VO ₂ /DO ₂ , %, n=22—32 | 24,3 (±8,9) |
| Сердечный выброс, л/мин | 6,1 (±2,0) |
| C-реактивный белок, мг/л | 167,6 (±82,6) |
| PEEP, см вод.ст. | 12,0 (±2,3) |
| FiO ₂ , % | 71,2 (±9,7) |
| Потребность в допамине, мкг/кг/мин | 7,7 (±5,1) |

Всем больным проводилась ингаляция iNO в дыхательный контур, доля ответивших пациентов составила 62%, средний прирост индекса оксигенации PaO₂/FiO₂ равен 64,0 (±39,7).

У ответивших на терапию наблюдалось закономерное улучшение показателей оксигенации, индекс оксигенации PaO₂/FiO₂ улучшился с 114,5 (±34,9) до 156,7 (±40,1), p=0,00007, уменьшился показатель альвеолярного градиента с 534,2 (±76,2) до 364,8 (±151,4), p=0,005, уменьшилась фракция шунта Qs/Qt с 40,8 (±13,0) до 32,1 (±11,9), p=0,0095.

На рис. 1 представлено графическое отображение прироста индекса оксигенации у ответивших и не ответивших пациентов. Как видно из рис. 1, у ответивших больных улучшается показатель индекса оксигенации, тогда как у не ответивших он остается на прежнем уровне или даже снижается.

Для выявления причины отсутствия ответа нами было проведено сравнение группы больных, ответивших и не ответивших на терапию iNO. При сравнении были получены достоверные отличия лишь в показателе сердечного выброса — 6,8 (±2,2) л/мин у ответивших, против 4,9 (±0,7) л/мин (p=0,006) у не ответивших больных. Также не ответившие больные отличались по показателю индекса оксигенации и системного воспаления, но данные отличия приближались к статистической значимости (табл. 3).

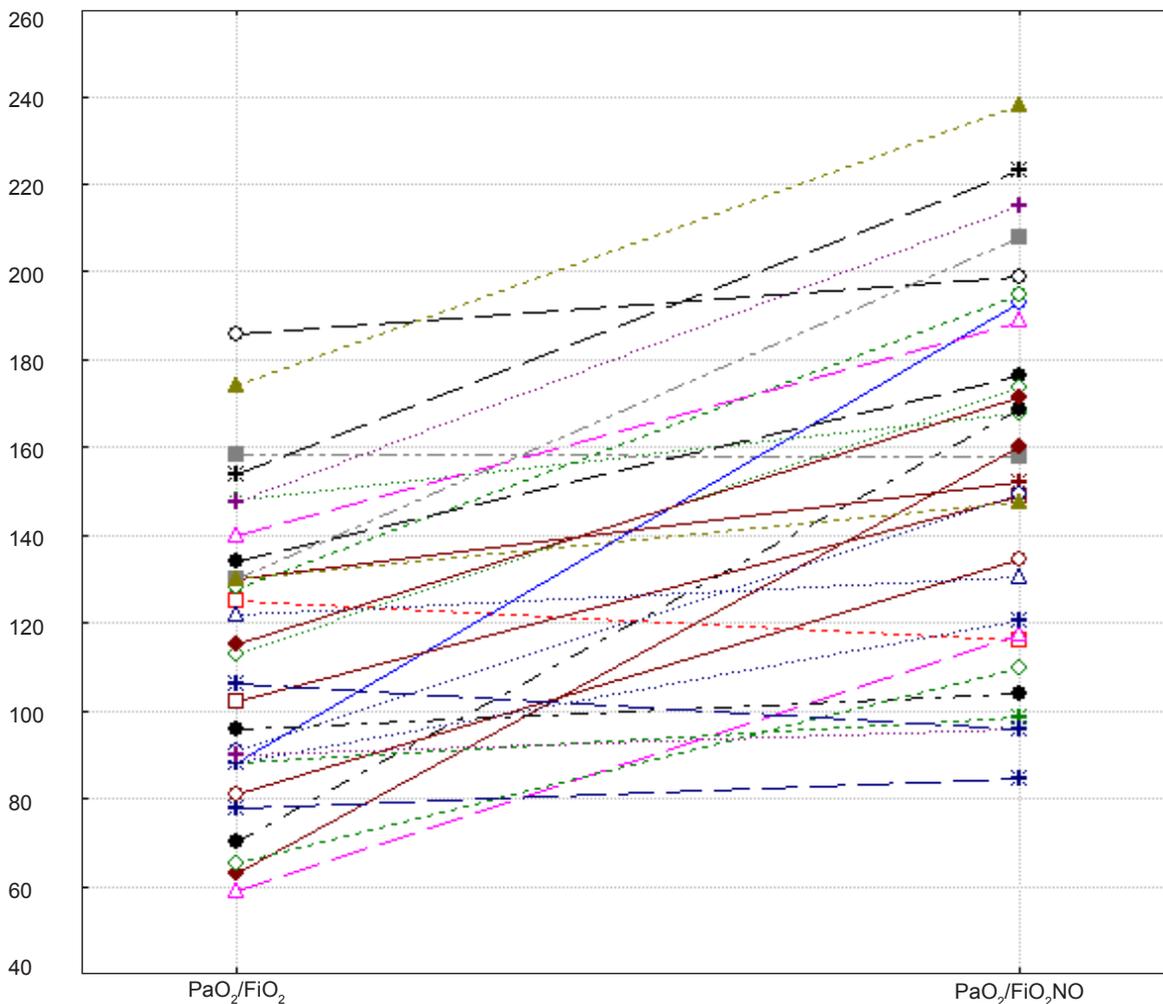


Рис. 1. Графическое отображение прироста индекса оксигенации после ингаляции iNO

Таблица 3

Различия между ответившими и не ответившими пациентами

| Показатель | Ответившие (Mean±SD) | Не ответившие (Mean±SD) | P. value |
|------------------------------------|----------------------|-------------------------|----------|
| PaO ₂ /FiO ₂ | 107,9 (±34,5) | 122,8 (±33,2) | 0,08 |
| СВ | 6,8 (±2,2) | 4,9 (±0,7) | 0,006 |
| ЦРБ | 170,2 (±83,6) | 225,5 (±75,4) | 0,07 |

Другие показатели не отличались между ответившими и не ответившими пациентами, в том числе оценка по шкале АРАСНЕ II, показателю доставки и потребления кислорода, потребности в дозе допамина для поддержания гемодинамики. При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная отрицательная связь между индексом оксигенации и процентом прироста на фоне терапии iNO, $r=-0,48$; $p<0,05$. С остальными показателями достоверной корреляционной связи получено не было (рис. 2).

Ответ на оксид азота и процент прироста у больных с легочным и внелегочным ОРДС статистически не отличался. Так, у больных с легочной этиологией процент прироста в среднем составил 39,3 (±25,7), а с внелегочным — 42,2 (±49,6), разница между средними была незначимой, $p>0,05$. Также ответ на оксид азота не был связан с исходом заболевания. Средний прирост PaO₂/FiO₂ у умерших пациентов составил 52,9 (±52,4), тогда как у выживших — 30,8 (±22,3), разница также была статистически не значима, $p>0,05$. Доля ответивших пациентов также не отличалась среди выживших и умерших. Так, в группе ответчиков умерло и выжило по

9 больных, а в группе не ответивших больных умерло 5 и выжило 7 больных. Разница между группами не значима. Критерий χ^2 равен 0,2, $p>0,05$ (табл. 4).

Летальность в нашем исследовании составила 47%. В 12 случаях была проведена аутопсия. В 7 случаях был подтвержден ОРДС, в 2 случаях двусторонняя пневмония без ОРДС, в 3 случаях пневмония с наличием тромбов в малом круге кровообращения.

При анализе причин летальности и ответа на iNO закономерности выявлено не было, однако наблюдались следующие тенденции (табл. 5).

Ингаляционный оксид азота показал себя как высокоэффективное средство для улучшения оксигенации при ОРДС. В нашем исследовании на терапию iNO ответило 62% пациентов. Группы ответивших пациентов отличались лишь по более высокому сердечному выбросу, который соответствовал нормальным показателям. Также пациенты отличались по индексу оксигенации и уровню С-реактивного белка, однако данная разница лишь приближалась к статистической значимости. Меньшие показатели сердечного выброса указывают на более выраженную сердечно-сосудистую недостаточность, возможно вследствие полиорганной недостаточности при сепсисе. Это подтверждается показателями системного воспаления и концентрацией С-реактивного белка у не ответивших пациентов. Возможно при сепсисе и при более выраженной системной воспалительной реакции наблюдаются разнонаправленные процессы, часть которых оказывает негативное влияние на дыхательную недостаточность. Связь между меньшим индексом оксигенации и ответом на iNO и отрица-

Scatterplot: PaO2/FiO2 vs. % прироста (Casewise MD deletion)

$$\% \text{ прироста} = 108,68 - ,5963 * \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$$

$$\text{Correlation} = -,4786$$

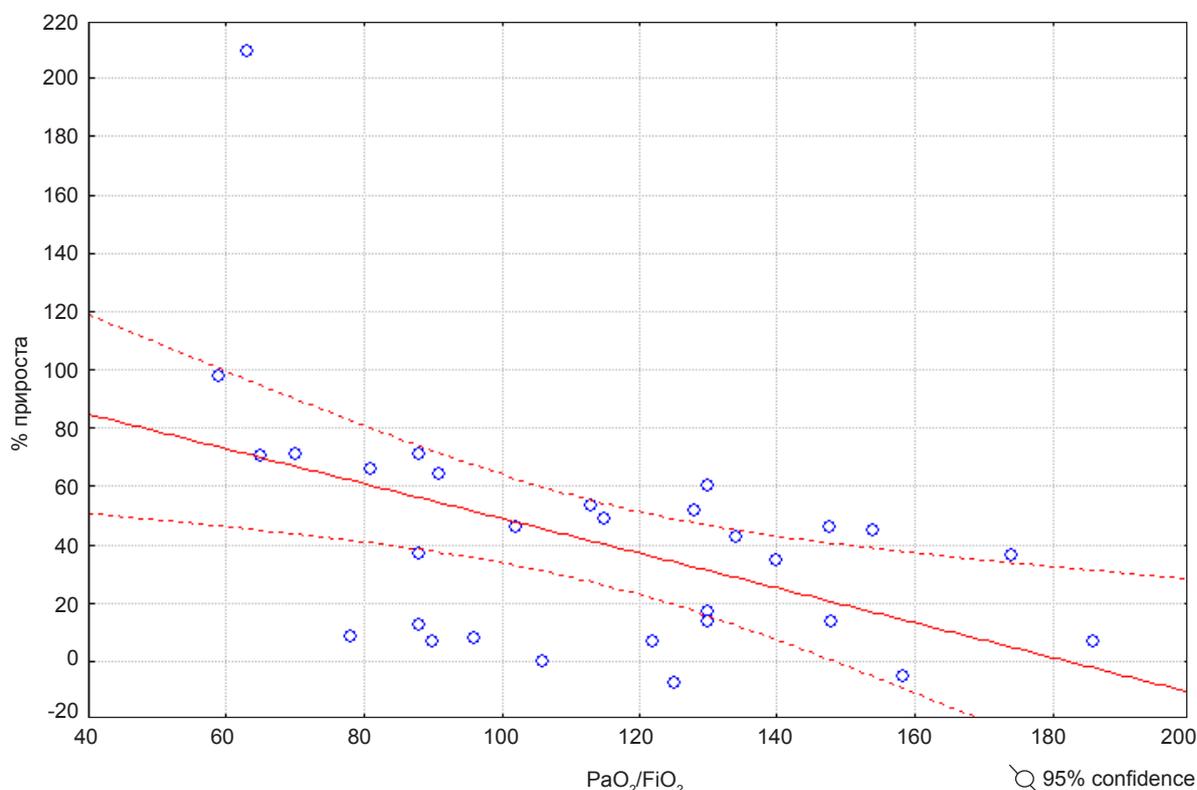
Рис. 2. Связь изначального индекса PaO₂/FiO₂ и процента прироста на терапию iNO

Таблица 4

Связь ответа на оксид азота и летальности

| Пациент | Умершие | Выжившие |
|---------------|---------|----------|
| Ответившие | 9 | 9 |
| Не ответившие | 5 | 7 |

Таблица 5

Морфологические изменения и ответ на оксид азота

| Показатель | Положительный ответ на iNO | Отрицательный ответ на iNO |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Диффузное альвеолярное повреждение | 5 | 2 |
| Пневмония | 0 | 2 |
| Пневмония с тромбозом сосудов малого круга | 3 | 0 |

тельная корреляционная связь между процентом прироста PaO_2/FiO_2 указывают на возможную связь между степенью выраженности ОРДС и возможностью ответа на iNO. Действительно, ОРДС характеризуется наличием диффузного альвеолярного повреждения, и показатель индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 указывает на степень выраженности процесса повреждения. Возможно, у более тяжелых пациентов с ОРДС наблюдался более выраженный процесс диффузного повреждения альвеол, что приводило, с одной стороны, к более тяжелому течению ОРДС, с другой — к лучшему ответу на терапию iNO.

Нами не было выявлено связи между этиологией ОРДС и ответом на iNO, больные легочным и внелегочным ОРДС отвечали в равной степени на iNO. Также летальный исход не был связан с ответом на терапию iNO.

ОРДС представляет комплексный процесс повреждения легких, который не отличается специфичностью, несмотря на различную этиологию заболевания. Диагностические критерии ОРДС — это инструмент, который позволяет выявить пациентов с двусторонними инфильтратами на рентгенограмме острым началом и выраженной гипоксемией. Однако под критерии ОРДС может попасть тяжелая двусторонняя пневмония или тромбоэмболия легочной артерии, что было показано результатами аутопсии в нашем исследовании. Лишь в 7 случаях из 12 был подтвержден ОРДС. Нами не было показано, что различная морфологическая картина влияет на возможность ответа на iNO. Однако при большем объеме материала, возможно, удастся показать соотношение морфологической картины легких и ответа на iNO.

Заключение. В нашем исследовании была показана возможность улучшения оксигенации у больных с ОРДС при назначении iNO. Оксид азота, несмотря на отсутствие влияния на прогноз, является эффективным средством для улучшения показателей газообмена. Ответ на iNO был связан с более выраженным повреждением легких, с менее выраженным системным воспалением и меньшей выраженностью сердечно-сосудистой недостаточности. Причина развития ОРДС не влияет на ответ на терапию iNO, однако несмотря на четкие диагностические критерии, часть больных в нашем исследовании не обладала морфологическими признаками ОРДС. Но в связи с малым объемом выборки не удалось выявить связи между морфологической картиной и ответом на iNO. Для дальнейшего изучения

данной проблемы необходимо проведение исследований с большей выборкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ranieri, V.M.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld [et al.] // JAMA. — 2012. — Vol. 307, № 23. — P.2526—2533.
2. *Webster, N.R.* Adult respiratory distress syndrome — how many cases in the UK? / N.R. Webster, A.T. Cohen, J.F. Nunn // Anaesthesia. — 1988. — Vol. 43. — P.923—926.
3. *Villar, J.* The incidence of the adult respiratory distress syndrome / J. Villar, A.S. Slutsky // Am. Rev. Respir. Dis. — 1989. — Vol. 140. — P.814—816.
4. *Thomsen, G.E.* Incidence of the the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah / G.E. Thomsen, A.H. Morris // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 152. — P.965—971.
5. *Luhr, O.R.* Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland / O.R. Luhr, K. Antonsen, M. Karlsson [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159. — P.1849—1861.
6. *Fowler, A.A.* Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions / A.A. Fowler, R.F. Hamman, J.T. Good [et al.] // Ann. Intern. Med. — 1983. — Vol. 98. — P.593—597.
7. *Bell, R.C.* Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome / R.C. Bell, J.J. Coalson, J.D. Smith, W.G. Jr. Johanson // Ann. Intern. Med. — 1983. — Vol. 99. — P.293—298.
8. *Spragg, R.G.* Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury / R.G. Spragg, G.R. Bernard, W. Checkley [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 181. — P.1121—1127.
9. *Jackson, R.M.* Molecular, pharmacologic, and clinical aspects of oxygen-induced lung injury / R.M. Jackson // Clin. Chest. Med. — 1990. — Vol. 11, № 1. — P.73—86 (Review).
10. *Jackson, R.M.* Pulmonary oxygen toxicity / R.M. Jackson // Chest. — 1985. — Vol. 88, № 6. — P.900—905 (Review).
11. *Кассиль, В.Л.* Искусственная и вспомогательная вентиляция легких: руководство для врачей / В.Л. Кассиль, М.А. Выжгина, Г.С. Лескин. — М.: Медицина, 2004. — С.377—388.
12. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P.1301—1308.
13. *Rossaint, R.* Inhalation of nitric oxide — a new approach in severe ARDS / R. Rossaint, H. Gerlach, K.J. Falke // Eur. J. Anaesthesiol. — 1994. — Vol. 11, № 1. — P.43—51 (Review).
14. *Bigatello, L.M.* Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation / L.M. Bigatello, W.E. Hurford, R.M. Kacmarek [et al.] // Anesthesiology. — 1994. — Vol. 80, № 4. — P.761—770.
15. *Taylor, R.W.* Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial / R.W. Taylor, J.L. Zimmerman, R.P. Dellinger [et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 291, № 13. — P.1603—1609.
16. *Mourgeon, E.* Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome with and without septic shock requiring norepinephrine administration: a dose-response study / E. Mourgeon, L. Puybasset, J.D. Law-Koune [et al.] // Crit Care. — 1997. — Vol. 1, № 1. — P.25—39.
17. *Johannigman, J.A.* Positive end-expiratory pressure and response to inhaled nitric oxide: changing non responders to responders / J.A. Johannigman, K. Jr. Davis, R.S. Campbell [et al.] // Surgery. — 2000. — Vol. 127, № 4. — P.390—394.

REFERENCE

1. *Ranieri, V.M.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld [et al.] // *JAMA*. — 2012. — Vol. 307, № 23. — P.2526—2533.
2. *Webster, N.R.* Adult respiratory distress syndrome — how many cases in the UK? / N.R. Webster, A.T. Cohen, J.F. Nunn // *Anaesthesia*. — 1988. — Vol. 43. — P.923—926.
3. *Villar, J.* The incidence of the adult respiratory distress syndrome / J. Villar, A.S. Slutsky // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1989. — Vol. 140. — P.814—816.
4. *Thomsen, G.E.* Incidence of the the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah / G.E. Thomsen, A.H. Morris // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 152. — P.965—971.
5. *Luhr, O.R.* Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland / O.R. Luhr, K. Antonsen, M. Karlsson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 159. — P.1849—1861.
6. *Fowler, A.A.* Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions / A.A. Fowler, R.F. Hamman, J.T. Good [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1983. — Vol. 98. — P.593—597.
7. *Bell, R.C.* Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome / R.C. Bell, J.J. Coalson, J.D. Smith, W.G. Jr. Johanson // *Ann. Intern. Med.* — 1983. — Vol. 99. — P.293—298.
8. *Spragg, R.G.* Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury / R.G. Spragg, G.R. Bernard, W. Checkley [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 181. — P.1121—1127.
9. *Jackson, R.M.* Molecular, pharmacologic, and clinical aspects of oxygen-induced lung injury / R.M. Jackson // *Clin. Chest. Med.* — 1990. — Vol. 11, № 1. — P.73—86 (Review).
10. *Jackson, R.M.* Pulmonary oxygen toxicity / R.M. Jackson // *Chest*. — 1985. — Vol. 88, № 6. — P.900—905 (Review).
11. *Kassil', V.L.* Iskusstvennaya i vspomogatel'naya ventilyaciya legkih: rukovodstvo dlya vrachei / V.L. Kassil', M.A. Vyzhgina, G.S. Leskin. — M.: Medicina, 2004. — S.377—388.
12. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P.1301—1308.
13. *Rossaint, R.* Inhalation of nitric oxide — a new approach in severe ARDS / R. Rossaint, H. Gerlach, K.J. Falke // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 1994. — Vol. 11, № 1. — P.43—51 (Review).
14. *Bigatello, L.M.* Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation / L.M. Bigatello, W.E. Hurford, R.M. Kacmarek [et al.] // *Anesthesiology*. — 1994. — Vol. 80, № 4. — P.761—770.
15. *Taylor, R.W.* Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial / R.W. Taylor, J.L. Zimmerman, R.P. Dellinger [et al.] // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291, № 13. — P.1603—1609.
16. *Mourgeon, E.* Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome with and without septic shock requiring norepinephrine administration: a dose-response study / E. Mourgeon, L. Puybasset, J.D. Law-Koune [et al.] // *Crit Care*. — 1997. — Vol. 1, № 1. — P.25—39.
17. *Johannigman, J.A.* Positive end-expiratory pressure and response to inhaled nitric oxide: changing non responders to responders / J.A. Johannigman, K. Jr. Davis, R.S. Campbell [et al.] // *Surgery*. — 2000. — Vol. 127, № 4. — P.390—394.

Поступила 06.04.2014

© О.А. Бондаренко, А.Г. Данилов, В.В. Еськов, А. Мононов, Р.Н. Живогляд 2014

УДК 615.81(571.122)

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕТОДОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ В ЮГРЕ

ОЛЬГА АЛЕКСЕЕВНА БОНДАРЕНКО, аспирантка кафедры биофизики и нейрокибернетики ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», Сургут, Россия, тел. 8-904-88-05-091, e-mail: bondolaa@mail.ru

АЛЕКСЕЙ ГЕОРГИЕВИЧ ДАНИЛОВ, аспирант кафедры биофизики и нейрокибернетики ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», Сургут, Россия, тел. 8-982-564-58-24, e-mail: danilovalexey88@mail.ru

ВАЛЕРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ ЕСКОВ, канд. мед. наук, доцент кафедры биофизики и нейрокибернетики ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», Сургут, Россия, тел. 8-904-880-50-91

АБДУЖАЛИЛ МОНОНОВ, врач-рефлексотерапевт-апитерапевт НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Сургут» ОАО РЖД

РАЙСЕ НУРЛЫГАЯНОВНА ЖИВОГЛЯД, докт. мед. наук, научный руководитель, профессор кафедры биофизики и нейрокибернетики ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», Сургут, Россия, тел. 8-904-880-50-91

Реферат. Цель исследования — проведение биоинформационного анализа воздействия двух методов биотерапии и исследования функционального состояния организма больных с заболеванием опорно-двигательного аппарата на основе изучения вегетативной нервной системы (ВНС) и адаптационных резервов человека в условиях Севера с анализом болевого синдрома. *Материал и методы.* Нами проводилось восстановительное лечение и обследование больных с дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника I—III стадии в двух группах: в 1-й группе проводилась апитерапия (92 человека, из них мужчин было 53 и женщин — 39), во 2-й группе — проводилась гирудорефлексотерапия (92 больных, из них мужчин — 50 и женщин — 42). В исследовании результатов использовалась методика пульсоксиметрии ЭЛОКС-01СЗ. Также анализировался болевой синдром до и после лечения каждого из методов с помощью шкалы-опросника многомерной семантической дескрипции боли. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики до доверительного интервала с помощью пакета прикладных программ (ППП) «Statistica 6.0», был проведен сравнительный анализ параметров квазиаттракторов вектора состояния в 12-мерном фазовом пространстве состояния организма испытуемых. *Результаты и их обсуждение.* При анализе показателей функционального состояния больных отмечается уменьшение объемов квазиаттракторов с увеличением показателей асимметрии, более выраженном при гирудорефлексотерапии, что подтверждает более быстрое наступление клинического эффекта. Равнозначное снижение показателей боли по