

Одним из наиболее тяжелых осложнений хронических заболеваний легких является Хроническая Дыхательная Недостаточность (ХДН). ХДН развивается на поздних (термальных) стадиях болезней легких, и главным признаком ХДН является развитие гипоксемии, т.е. снижение содержания кислорода в артериальной крови. ХДН занимает ведущее место среди всех причин смерти больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью и др.

По данным нескольких крупных исследований, в которых проводилось длительное наблюдение за больными ХОБЛ, средний объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) составлял $\leq 50\%$. А ХДН опережала все другие причины смерти больных тяжелой ХОБЛ.

Основные показатели гипоксемии – снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови (PaO₂) и снижение насыщения кислородом артериальной крови (SaO₂) – являются важными маркерами неблагоприятного прогноза больных ХДН. Среди больных ХОБЛ с PaO₂ < 40 мм рс. ст. 2-х летняя выживаемость практически равна нулю.

Коррекция гипоксемии с помощью кислорода является наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии ХДН. В отличие от некоторых неотложных состояний (пневмония, отек легких, травма), использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным, и, как правило, проводиться в домашних условиях, поэтому такая форма терапии называется **длительной кислородотерапией (ДКТ)**.

Благоприятные эффекты ДКТ у больных ХДН

Гипоксемия не только сокращает жизнь больных ХДН, но обладает и другими важными неблагоприятными последствиями: ухудшение качества жизни, развитие полицитемии, повышение риска сердечных аритмий во время сна, развитие и прогрессирование легочной гипертензии. ДКТ позволяет уменьшить или устранить все эти негативные эффекты гипоксемии.

Влияние ДКТ на выживаемость больных ХДН

Основные данные об эффективности ДКТ получены в исследованиях, включавших больных ХОБЛ. Длительная кислородотерапия на сегодняшний день является одним из немногих методов терапии, способных снизить летальность у больных ХОБЛ. У больных ХОБЛ с развивающейся гипоксемией ДКТ способна продлить жизнь пациента на 6-7 лет.

Первые результаты о благоприятном влиянии ДКТ на выживаемость больных ХОБЛ были получены в начале 70-х гг., когда Neff и Petty представили данные о том, что наряду со снижением давления в легочной артерии, гематокрита и отеков у больных ХОБЛ отмечается достоверное снижение летальности по сравнению с группой исторического контроля. В дальнейшем эти данные подтверждены в двух рандомизированных контролируемых исследованиях.

В исследовании **Medical Research Council (MRC trial)** было включено 87 больных ХОБЛ с подтвержденной артериальной гипоксемией (PaO₂ \approx 50 мм рт.ст.) и хотя бы одним эпизодом развития периферических отеков ног, все пациенты были рандомизированы в две группы: плацебо и кислородотерапии в течение, как минимум, 15 часов в сутки через носовые канюли со скоростью 2л/мин. Различия в выживаемости двух групп больных стало очевидно через 500 дней исследования. К концу 3-го года терапии летальность в группе ДКТ составила 45,2%, а в группе плацебо – 66,7 % (p<0,05). Снижение

летальности больных ХОБЛ на фоне ДКТ было статистически достоверным также через 4 и 5 лет терапии.

В исследование, проведенное в Северной Америке **Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT)**, было включено 2003 больных ХОБЛ, критерии включения были сходны с таковыми для MRC Trial, однако, в целом, пациенты имели несколько лучшие функциональные показатели. Отличием исследования MRC являлись режимы терапии в двух группах больных: постоянная терапия O₂ (более 18 часов в сутки) и терапия в течение 12 часов в сутки, включая ночные часы [NOTT, 1980]. К концу первого года терапии летальность больных составила 11,9% и 20,6% в группах постоянной O₂-терапии и 12-часовой O₂-терапии соответственно, и к концу 2-го года 22,4% и 40,8%, все различия были статистически достоверными ($p < 0,01$). В открытом проспективном исследовании Cooper et al. в течение 12 лет проводилось наблюдение за 72 больными ХОБЛ (PaO₂ < 46 мм рс. ст.), получившими ДКТ в течение, как минимум, 15 часов в сутки. Пятилетняя выживаемость больных ХОБЛ составила 62%, что намного выше, чем, например, у больных ХОБЛ, входящих в группу сравнения в исследовании MRC (5-летняя выживаемость – 16%). Выживаемость больных ХОБЛ, принимавших ДКТ через 10 лет составила всего 26%.

У больных, получавших ДКТ, основными предикторами летальности являются низкий питательный статус, число сопутствующих заболеваний, более пожилой возраст, гиперкапния, легочная гипертензия, снижение диффузионной способности легких и низкой ОФВ.

По данным исследования Machado и кол., среди больных ХОБЛ на фоне ДКТ летальность среди женщин достоверно выше, чем у мужчин (отношение риска 1,54\$95% доверительный интервал (ДИ) 1,15-2,07; $p=0,004$).

Несмотря на то, что снижение летальности на фоне ДКТ у больных ХДН является неоспоримым фактом, причины данного эффекта точно не установлены. В настоящее время наиболее вероятными причинами благоприятного влияния ДКТ на выживаемость больных с хронической ДН являются следующие гипотезы (не исключающие друг друга):

- 1) Кислородотерапия повышает содержание кислорода в артериальной крови, приводя к увеличению доставки O₂ к сердцу, головному мозгу и другим жизненно важным органам.
- 2) Кислородотерапия уменьшает легочную вазоконстрикцию и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), вследствие чего повышается ударный объем и сердечный выброс, уменьшается почечная вазоконстрикция и возрастает почечная экскреция натрия.

Влияние ДКТ на качество жизни

Гипоксемия является одним из важнейших факторов, неблагоприятно влияющих на качество жизни тяжелых больных ХДН. Поэтому можно предположить, что ДКТ не только улучшает выживаемость больных ХДН, но и улучшает их качество жизни (при помощи опросника Chronic Respiratory Questionnaire) у больных ХОБЛ тяжелого течения (средний ОФВ₁ 35%), получивших ДКТ (43 пациентов) и больных, не получивших кислород (25 больных). У пациентов группы ДКТ достоверное улучшение качества жизни было отмечено через 2 и 6 месяцев от начала исследования, в то время как у больных группы сравнения в те же сроки было отмечено снижение качества жизни. Минимальное клинически значимое улучшение жизни на фоне ДКТ через 2 мес. терапии выявлено у 67% больных, и через 6 мес. - у 68% больных. Главным предиктором улучшения качества жизни в данном исследовании была длительность ДКТ в течение суток.

Влияние ДКТ на физическую выносливость больных

ДКТ позволяет улучшить переносимость физических нагрузок у больных ХДН. В мультицентровом французском исследовании терапия кислородом привела у больных ХОБЛ к повышению дистанции в

нагрузочном тесте на 17%. Точные механизмы, благодаря которым достигается улучшение физической работоспособности больных ХДН, изучены недостаточно, предполагается, что в основе лежат снижение вентиляционного запаса, улучшение функций дыхательных мышц и снижение перцепции одышки.

Одним из механизмов повышения выносливости больных ХОБЛ во время кислородотерапии является способность O_2 уменьшать выраженность легочной гиперинфляции (ЛГИ), Samfay изучали эффекты кислородотерапии в диапазоне FiO_2 от 0,21 до 1,0 у 10 больных ХОБЛ. Больные, включенные в исследование, имели выраженную бронхиальную обструкцию ($ОФВ_1$ $0,92 \pm 0,43$ л) и ЛГИ (остаточный объем (ОО) $200 \pm 45\%$), однако имели удовлетворительные показатели оксигенации в покое (SaO_2 $95,7 \pm 0,8\%$) и при физической нагрузке (SaO_2 $92,1 \pm 2,8\%$). Протокол исследования состоял из проведения последовательных нагрузочных тестов, во время которых больные ингалировали кислородные смеси с различными FiO_2 . Повышение FiO_2 до 0,3 и 0,5 приводило к повышению резервного объема вдоха и на 480 мл и 540 мл, что свидетельствовало об уменьшении ЛГИ. Гипероксия приводила к снижению минутной вентиляции легких, причем эффект достигался исключительно за счет уменьшения частоты дыхания. Время выполнения физических нагрузок при ингаляции кислорода с FiO_2 до 0,3 и 0,5 увеличилось, в среднем, на 160%, и оставалось стабильным при FiO_2 до 0,75 и 1,0. Кислород не оказывает влияния на сопротивление дыхательных путей, поэтому механизм снижения ЛГИ на фоне кислородотерапии отличается от эффекта бронходилататоров. Возможным механизмом снижения легочной гиперинфляции во время ингаляции O_2 является уменьшение центральной инспираторной активности, и, вследствие этого, уменьшению частоты дыхания, что, в свою очередь, приводит к повышению времени выдоха, уменьшению динамической легочной гиперинфляции и повышению физической выносливости.

Влияние ДКТ на число госпитализаций в стационар

ДКТ позволяет снизить число госпитализаций в стационар у тяжелых больных ХДН. Впервые данный эффект был продемонстрирован в исследовании NOTT. В исследовании Ringbaek et al., включавшем 246 больных ХОБЛ, инициация ДКТ привела к снижению числа госпитализаций на 23,8% дней, проведенных в стационаре – на 43,5% числа госпитализированных больных на 31,2%.

Влияние ДКТ на нейропсихический статус больных

Оценка нейропсихического (НП) статуса больных ХОБЛ проводилась в исследовании NOTT. К концу 1-го года исследования лучшие НП показатели наблюдались у больных, получавших ДКТ в течение 24 часов по сравнению с больными, принимавшими кислород только в ночное время. Улучшение нейропсихического статуса больных ХОБЛ на фоне ДКТ было отмечено в нескольких исследованиях. Среди изученных когнитивных функций было документировано улучшение скорости выполнения заданий и вербальной памяти, снижение выраженности депрессии и беспокойства, улучшение общего настроения, самоудовлетворенности и более позитивное отношение к жизни и проводимому лечению. Интересно, что улучшение нейропсихического статуса больных достигалось, несмотря на ухудшение функциональных легочных показателей.

Влияние ДКТ на легочную гемодинамику

Способность ДКТ вызывать обратное развитие или предотвращение прогрессирования легочной гипертензии (ЛГ) у больных ХДН было убедительно показано в нескольких клинических исследованиях. По данным NOTT, к концу периода исследования у больных ХОБЛ, получавших постоянную ДКТ, среднее давление у легочной артерии (СДЛА) и ЛСС уменьшилось соответственно на 3 мм рт. Ст. и 11%, однако у пациентов группы 12-часовой терапии O_2 СДЛА не изменилось, а ЛСС увеличилось на 6,5%. По данным небольшого проспективного

исследования Weitzenblum et al., контролировавших физиологические эффекты ДКТ у 24 больных ХОБЛ в течение 44 ± 30 месяцев, ежегодное снижение СДЛА на фоне ДКТ составляет $1,3 \pm 4,5$ мм рт. ст.

Самое длительное проспективное наблюдение за динамикой показателей давления в легочной артерии и ЛСС было представлено Zielinski et al., изучавших влияние ДКТ на параметры легочной гемодинамики и газообмена в течение 6 лет у 95 больных ХОБЛ. Изучение параметров легочной гемодинамики проводилось каждые 2 года у выживших больных. Из 95 больных, зачисленных в исследование, 72 пациента были живы после 2 лет ДКТ, 31 – после 4 лет ДКТ и 19 – после 6 лет ДКТ. Среднее время использования кислорода в течение дня составило 14,6 часов.

Исследование показало, что ДКТ приводит к небольшому снижению давления в легочной артерии в течение первых 2 лет, однако затем значения ЛГ приходят к исходному уровню и стабилизируются на этих значениях. Интересной находкой данного исследования явилось повышение сердечного выброса во время проведения ДКТ, что может отражать улучшение функции правого желудочка. Несмотря на то, что ДКТ, проводимая в течение 6 лет, не снизила, а лишь стабилизировала значение легочного давления, данный эффект ДКТ следует также расценивать как положительный результат, так как при отсутствии кислородотерапии следовало бы ожидать ежегодный прирост давления около 1,5-2,8 мм рт. ст. Возможным объяснением отсутствия уменьшения ЛГ является уже существующие структурные изменения стенки сосудов (миграция и пролиферация гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластоз интимы).

Физиологические эффекты ДКТ

Транспорт кислорода

Главным физиологическим эффектом ДКТ является улучшение транспорта кислорода, который является продуктом сердечного выброса и содержания кислорода в артериальной крови (т.е. $Q \times \text{CaO}_2$). При хронической гипоксемии, когда $\text{PaO}_2 < 55$ мм рт. ст. и $\text{SaO}_2 < 88$, происходит закономерное уменьшение CaO_2 . Однако у многих больных с хронической гипоксемией включаются компенсаторные реакции: повышение сердечного выброса и повышение концентрации гемоглобина крови, поэтому транспорт кислорода может поддерживаться на удовлетворительном уровне. Экстракция кислорода из тканей (потребление O_2) – процесс необходимый для жизнедеятельности организма – обычно поддерживается у больных ХОБЛ даже во время эпизодов ОДН.

Улучшение транспорта кислорода во время ДКТ у стабильных больных ХОБЛ с легочной гипертензией было документировано в исследовании MacNee et al. В другом исследовании было показано, что транспорт кислорода во время ДКТ улучшается только у тех больных ХОБЛ, у которых ДКТ в течение 1 мес. приводила к повышению сердечного выброса.

Уменьшение вторичной полицитемии

Несмотря на то, что вторичная полицитемия является компенсаторным механизмом, позволяющим улучшить транспорт кислорода, она имеет также и негативные последствия, самым важным из которых является повышение вязкости крови. Полицитемия у больных ХОБЛ является фактором риска развития легочной гипертензии и венозных тромбозов. Снижение общего пула эритроцитов во время ДКТ у больных ХОБЛ впервые было показано в Денверском исследовании Levine et al., а затем в исследовании NOTT. В последнем исследовании у больных, получивших ДКТ в постоянном режиме, наблюдалось снижение уровня гематокрита на 9% через 18 мес. от начала терапии. Такого эффекта не было отмечено у больных, получивших ДКТ в течение 12 часов, а также у больных в исследовании MRC, получавших ДКТ в течение 15 часов, т.е. имеет место дозозависимый эффект кислорода. Кроме того, известно, что часть больных даже на фоне ДКТ продолжают курить, что, возможно, также вносит свой негативный вклад в развитие полицитемии.

Снижение риска сердечных аритмий во время сна

Ночные тахикардии и аритмии являются частыми событиями во время сна у больных с тяжелой ХДН. По данным Flick b Block, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы у больных ХОБЛ в ночное время возникают в 2 раза чаще, чем в дневное, а пик аритмий приходится на период от 3 до 5 часов утра. В другом исследовании желудочковые экстрасистолы обнаруживали у 60% стабильных больных ХОБЛ, и данные события особенно часто наблюдались у больных ХОБЛ с ночными десатурациями (80%). Некоторые внезапные смерти во время сна, отмеченные у больных ХОБЛ, могут быть объяснены возникновением жизненно-угрожающих аритмий, вызванных тяжелой гипоксемией в условиях повышенной потребности миокардом кислорода, однако, реальная частота ночных аритмий у больных ХДН практически не изучена. По данным исследования Tirlapur et al., ночная кислородотерапия у больных ХОБЛ (фенотип «синие отечники») снижала эктопическую активность миокарда, устраняла преходящие изменения сегмента ST и пучковые блокады, значительно замедляла сердечный ритм и сокращала интервал QT.

Показания к длительной кислородотерапии

Перед назначением больным ДКТ необходимо также убедиться, что возможности медикаментозной терапии исчерпаны и максимально возможная терапия не приводит к повышению O_2 выше пограничных значений. Следует подчеркнуть, что наличие клинических признаков легочного сердца предполагает более раннее назначение ДКТ. Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, должны оцениваться только во время стабильного состояния больных, т.е. через 3-4 недели после обострения ХДН, так как именно такое время требуется для восстановления газообмена и кислородного транспорта после периода ОДН. Назначение ДКТ должно основываться на показателях газового состава артериальной крови, данных пульсоксиметрии в данном случае недостаточно, так как при наличии повышенных уровней карбоксигемоглобина и метгемоглобина значения насыщения крови кислородом будут завышены. Кроме того, ошибка метода пульсоксиметрии (аккуратность $\pm 2-3\%$) в области значений, соответствующих PaO_2 около 60 мм рт.ст., может сделать данный метод неадекватным для выявления гипоксемии.

Задачей кислородотерапии является коррекция гипоксемии и достижение значений $PaO_2 > 60$ мм рт.ст. и $SaO_2 > 90\%$. Считается оптимальным поддержание PaO_2 в пределах 60-65 мм рт.ст. Благодаря сигмовидной форме кривой диссоциации оксигемоглобина, повышение PaO_2 более 60 мм рт.ст. приводит лишь к незначительному увеличению SaO_2 и содержанию O_2 артериальной крови (CaO_2), однако может приводить к ретенции углекислоты. Показания к длительной O_2 -терапии должны быть уточнены у больных со следующими признаками:

- Все больные с ОФВ₁ < 30% должных
- Больные с цианозом
- Больные с полицитемией
- Больные с периферическими отеками
- Больные с повышенным давлением в яремных венах
- Больные с $SpO_2 < 92\%$ (при дыхании воздухом).

Противопоказания к длительной кислородотерапии

ДКТ не показана больным ХДН:

- Продолжающим курить
- Не получающим адекватную медикаментозную терапию, направленную на контроль ХОБЛ (бронходилататоры, ингаляционные кортикостероиды и т.д.)
- Не достаточно мотивированным для данного вида терапии больным.

Режимы назначения ДКТ

Большинству больных ХДН достаточно потока O_2 1-2 литра в минуту, хотя, конечно, у наиболее тяжелых больных поток может быть увеличен и до 4-5 л/мин. На основании данных, приведенных исследований MRC и NOTT, рекомендуется проведение ДКТ не менее 15 часов сутки. Максимальные перерывы между сеансами O_2 -терапии не должны превышать 2-х часов подряд. Данное положение основано на результатах работы Selinger et al., в которой было показано, что отсутствие терапии O_2 более 2-3 часов у больных ХОБЛ приводит к значительному повышению легочной гипертензии. Некоторые больные после нескольких месяцев ДКТ демонстрируют значительное улучшение показателей газового состава крови (проба проводится в момент дыхания воздухом комнаты в условиях покоя), данный эффект получил название «восстановительный эффект кислорода». Точный механизм данного феномена не совсем ясен. Известно, что гипоксемия вызывает не только вазоспазм сосудов легких, но и бронхоспазм, поэтому возможно, что устранение спазма сосудов и бронхов в результате терапии O_2 приводит к улучшению вентиляционно-перфузионных соотношений, обеспечивая лучший транспорт кислорода на легочном этапе. Однако, несмотря на достижение такого «восстановительного эффекта», следует продолжать ДТК, т.к. при его отмене вновь возвращаются показатели газообмена на прежний уровень, т.е. ситуация аналогична отмене инсулина у больных с сахарным диабетом при нормализации показателей глюкозы крови. Для эффективного лечения необходим полный отказ от курения и других вредных привычек (алкоголь и др.). Благоприятные эффекты ДКТ не были показаны у больных, продолжающих курить и имеющих повышенный уровень карбоксигемоглобина. Одной из проблем ДКТ является довольно низкий комплаенс больных (40-75%), что само по себе может оказывать влияние на прогноз. Улучшение комплаенса, а, следовательно, и эффективности O_2 -терапии, может быть достигнуто при улучшении технического обеспечения больных, а также после обучения пациентов.

В ночное время, при физической нагрузке и при воздушных перелетах пациенты должны увеличивать поток кислорода, в среднем, на 1 л/мин по сравнению с оптимальным дневным потоком.

Кислородотерапия в ночное время

У больных ХДН с дневной гипоксемией, гипоксемия присутствует и в ночное время. Более того, в ночное время у больных ХДН происходит еще большее снижение PaO_2 и SaO_2 , особенно в период REM-сна, который характеризуется снижением альвеолярной вентиляции. Именно поэтому больным ХДН в ночное время рекомендовано повышение потока O_2 на 1 л/мин, по сравнению с потоком в дневное время.

Однако у ряда больных ХДН гипоксемия отсутствует в дневное время и развивается только в ночное время. По данным Fletcher et al., среди 135 больных ХОБЛ с нормальными показателями оксигенации в дневное время, 27% всех пациентов имели транзиторные эпизоды гипоксемии во время сна. Ночные нарушения газообмена сопровождаются транзиторным повышением давления в легочной артерии, а частые повторные эпизоды гипоксемии во время сна приводят к развитию хронической легочной гипертензии. Эпизоды ночной гипоксемии могут значительно отражаться на выживаемости больных ХДН. В крупном ретроспективном исследовании выживаемости 169 больных ХОБЛ без дневной гипоксемии ($PaO_2 > 60$ мм рт.ст.) на протяжении 3.4 лет было показано, что летальность больных связана с наличием эпизодов ночной десатурации. Причинами ночной десатурации являются: 1) обструктивное апноэ во время сна 2) гиповентиляция во время REM-сна, причем довольно часто (около 25% больных ХОБЛ) эти механизмы сочетаются. Наиболее эффективным методом коррекции ночной гипоксемии, связанной с апноэ, является использование больным во время сна метода CPAP-терапии при помощи носовой маски. В остальных же случаях ночная гипоксемия и повышение давления в легочной артерии могут быть скорректированы во время ингаляции O_2 во время сна.

В настоящее время имеются противоречивые подходы к терапии ночной гипоксемии у больных ХДН без дневной гипоксемии: одни эксперты выступают за назначение этим больным ДКТ в ночной период, другие считают, что в данной ситуации ДКТ не приносит эффекта. Такое противоречие основано на данных 2 рандомизированных исследованиях, получивших различные результаты.

В исследовании Fletcher и кол. приняли участие 38 больных ХОБЛ с $PaO_2 > 60$ мм рт.ст. в дневное время и документированными эпизодами ночной гипоксемии, больные были рандомизированы на 2 группы - ночной кислородотерапии 3 л/мин и «ложной» терапии (sham-treated, проводилась при помощи неэффективного концентратора кислорода, FiO_2 около 23%) (по 19 пациентов каждой группе). Кроме того, авторы включили в исследование еще одну группу больных ХОБЛ без ночной десатурации, но эта группа не была выбрана случайно (т.е. не рандомизирована). Исследование продолжалось 3 года, в конце исследования не было отмечено различий между группами больных по летальности (умерли 5 больных в группе ДКТ и 6 пациентов - в группе контроля). Однако у больных, получавших ночную кислородотерапию, было отмечено снижение СДЛА (на -3.7 м рт.ст./3 года), а у больных «ложной» терапии наблюдалось прогрессирование легочной гипертензии, прирост СДЛА составил + 3.9 м рт.ст./3 года, у больных 3-й группы (без десатурации) также отмечено прогрессирование легочной гипертензии: прирост СДЛА ± 1.4 м рт.ст./3 года.

В рандомизированное неслепое исследование Chaouat et al., было включено 76 больных ХОБЛ с дневными показателями PaO_2 56-69 мм рт.ст. и с ночной десатурацией. Исследование проводилось на базе 6 крупных европейских клиник из 4 стран. 41 больной был включен в группу кислородотерапии (63 ± 8 лет), в группу контроля - 35 больных (64 ± 6 лет). Больные с ночным апное, бронхоэктазами, раком легкого и врожденными заболеваниями сердца не включались в исследование. Больные основной группы получали кислород при помощи концентратора в течение 8-10 часов каждую ночь, средний поток 2 л/мин. Длительность наблюдения за больными составил от 2.5 до 60 мес.

Терапия кислородом в ночное время не приводила к отсрочке назначения постоянной ДКТ. Состояние 12 больных в основной группе и 10 пациентов в контрольной группе ухудшилось настолько, что им потребовалось назначение ДКТ. Летальность была сходной в двух группах больных: 2 - в группе ночной кислородотерапии и 3 пациентов - в группе контроля. Не было отмечено различий в параметрах гемодинамики среди больных сравниваемых групп.

Различные результаты исследований Fletcher и Chaouat связаны с различными критериями ночной десатурации: 1) критерии Fletcher: уровень $SaO_2 < 90\%$ в течение, как минимум, 5 мин при наличии хотя бы одного пика на уровне 85%; 2) уровень $SaO_2 < 90\%$ в течение как минимум 30% времени сна из 8-часовой регистрации сна. Необходимо проведение новых исследований для подтверждения значения кислородотерапии в ночное время у больных ХОБЛ с ночной десатурацией.

Кислородотерапия при физических нагрузках

Десатурация во время физической нагрузки может наблюдаться у 30-39% больных ХОБЛ со значением PaO_2 в покое > 60 мм рт.ст. Такой эффект обычно отмечают у больных с эмфизематозным фенотипом. Кроме того, даже небольшая физическая нагрузка (около 40 Ватт) у таких больных ХОБЛ может приводить к повышению давления в легочной артерии на 20-30 мм. рт.ст. Дыхание кислородом у больных ХОБЛ приводит к достоверному уменьшению легочной гипертензии и ЛСС. Доказанными эффектами терапии O_2 во время физической нагрузки является повышение доставки кислорода к тканям и его утилизации мышцами, в том числе и дыхательными,

что приводит к повышению длительности выполняемой нагрузки и уменьшению диспноэ. Однако причиной повышения толерантности больных ХОБЛ к нагрузкам во время кислородотерапии может быть не только улучшение оксигенации тканей, но и влияние O_2 на другие факторы, подтверждением чего является демонстрация благоприятных эффектов кислорода у больных ХОБЛ без гипоксемии в покое. К таким факторам относится и легочная гиперинфляция, которая, как было показано, относительно недавно уменьшается на фоне терапии кислородом.

Alvisi et al., изучали эффекты терапии кислородом на одышку, функциональные параметры и дыхательный паттерн у больных ХОБЛ. В исследование были включены 10 больных ХОБЛ с выраженной бронхиальной обструкцией и гиперинфляцией (ОФВ $30 \pm 2\%$, ОО $172 \pm 20\%$), но без гипоксемии в покое (SpO_2 $93 \pm 1\%$), все исследования проводили до и во время ингаляции 30% кислорода через 5, 15 и 25 минут. Во время терапии O_2 у больных значительно уменьшилось диспноэ (от 2.5 ± 0.6 до 1.5 ± 0.6 баллов по визуальной аналоговой шкале), что сопровождалось повышением ЕВД на 11 %, снижением минутной вентиляции и дыхательного объема на 11 % и 12%, соответственно, снижением показателя P0.1 (индекса центральной инспираторной активности) на 13%.

Кислородотерапия при умеренной гипоксемии.

Согласно современным рекомендациям, ДКТ не показана больным ХДН с умеренной гипоксемией ($PaO_2 > 55$ мм рт.ст.). Данное положение основано на данных рандомизированного контролируемого исследования Gorecka et al., во время которого в ходе 3-летнего наблюдения за больными ХОБЛ с умеренной гипоксемией не было выявлено положительного эффекта ДКС на выживаемость пациентов по сравнению со стандартной терапией. В исследование были включены 135 больных ХОБЛ с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ 0.83 ± 0.28 л) и умеренной гипоксемией (PaO_2 56-65 мм рт.ст). Пациенты были рандомизированы в 2 группы терапии: ДКТ (68 больных) и плацебо (67 больных). Кумулятивная выживаемость больных через 1, 2 и 3 года наблюдения составляли 88%, 77% и 66% соответственно, не было выявлено различий по выживаемости больных на протяжении всего исследования. По данным крупного исследования, проведенного во Франции организацией ANTADIR ($n = 7700$ пациентов), 18.5% всех больных, получающих ДКТ, имеют $PaO_2 > 60$ мм рт.ст. Прогноз данных больных не отличался от такового у больных, не получавших ДКТ. Однако, несмотря на то, что ДКТ не увеличивает продолжительность жизни больных с умеренной гипоксемией, данная терапия позволяет достичь других благоприятных эффектов у больных ХДН. В исследовании Haidi et al., изучали влияние ДКТ у 28 больных ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ $41 \pm 10\%$) и умеренной гипоксемией (PaO_2 66.5 ± 6.3 мм рт.ст). Больные были разделены на две группы, одна из которых (14 пациентов) в течение 1-го года получала ДКТ, а другая группа (14 пациентов) служила группой контроля. У больных каждые 3 месяца оценивали показатели газообмена, функции внешнего дыхания, диспноэ и толерантность к физическим нагрузкам (велозергометр). Через год наблюдения у больных группы ДКТ было отмечено повышение времени выносливости во время нагрузочного теста от 6.4 ± 2.7 мин до 7.1 ± 2.7 мин, а в группе контроля - снижение от 6.1 ± 3.0 мин до 4.9 ± 3.8 мин ($p < 0.05$). Кроме того, диспноэ на высоте нагрузки было также существенно ниже в группе ДКТ (4.5 ± 1.5 баллов) по сравнению с пациентами группы сравнения (5.7 ± 1.9 баллов). Таким образом, исследование показало, что ДКТ у больных с умеренной гипоксемией замедляет прогрессирование снижения физической выносливости и диспноэ, или, как заметил Zielinski, в этой ситуации кислород «не прибавляет лет к жизни», но может «прибавить жизни к годам».

Техническое обеспечение для ДКТ

Для проведения ДКТ в домашних условиях необходимы автономные и портативные источники кислорода: концентраторы кислорода, баллоны с сжатым газом и резервуары с жидким кислородом.

Концентраторы кислорода используют принцип разделения воздуха на кислород и азот при прохождении воздуха через «молекулярное сито» цеолитовый или алюмосиликатовый фильтры. Азот абсорбируется на фильтре и на выходе из аппарата создается концентрация кислорода выше 95% при потоке 1 л/мин и до 90% при потоке 5 л/мин. Аппарат работает от электросети, прост в эксплуатации и требует минимального технического ухода. Приборы относительно громоздки, однако трубки длиной 10-15 м позволяют пациенту свободно передвигаться по квартире.

Баллоны с сжатым газом в последнее время как постоянный источник O_2 практически не используются, т.к. требуется частая их заправка (стандартные 40-литровые баллоны содержат O_2 под давлением 150 Бар, такого количества кислорода хватает, в среднем, на 2 суток при потоке 2 л/мин). Однако небольшие баллоны (1-2 л) могут быть использованы как источник кислорода во время прогулок, поездок и т.д. (амбулаторный источник кислорода). При потоке 2 л/мин таких баллонов хватает на 1-3 часа. Основным недостатком таких портативных систем являются сложности их заправки.

Резервуары с жидким кислородом представляют собой контейнеры с двойными стенками, содержащие сжиженный O_2 при температуре $183\text{ }^\circ\text{C}$. Существуют стационарные (20, 30 и 45 л) и портативные переносные (1.14л) резервуары, последние легко заправляются из стационарных резервуаров в домашних условиях. Портативные системы с жидким O_2 особенно показаны больным, ведущим активный образ жизни, позволяя им большее время находиться вне дома, и приводят к достоверному повышению качества жизни пациентов. По сравнению с концентраторами кислорода, портативные переносные (1.14 л) цилиндры обеспечивают выход кислорода в течение 7.5 часов при потоке 2 л/мин. Цилиндры довольно легко заправляются, однако требуют большего технического обслуживания, чем остальные системы. Недостатками этих систем является также испарение кислорода при редком использовании и их довольно высокая стоимость.

Существует несколько систем для доставки кислорода в дыхательные пути пациента. В домашних условиях чаще всего используются носовые канюли. Они довольно удобные, недорогие и хорошо воспринимаются большинством больных. Канюли позволяют создавать кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода (FiO_2) до 24-40 % при потоке O_2 до 5 литров в минуту ($FiO_2\ \% = 20 + 4 \times (\text{поток } O_2 \text{ л/мин})$). Однако реальная фракция вдыхаемого кислорода зависит, кроме потока O_2 , от многих факторов: геометрии носоглотки, ротового дыхания, минутной вентиляции, дыхательного паттерна. Уменьшение дыхательного объема и минутной вентиляции приводит к повышению FiO_2 . Однако доставка кислорода в альвеолы происходит только во время ранней фазы вдоха (примерно 1/6 часть дыхательного цикла), в то время как остальной O_2 расходуется «вхолостую». Для осуществления более эффективной доставки O_2 предложено несколько типов кислородосберегающих устройств: резервуарные канюли, пульсирующие устройства доставки кислорода и транстрахеальные катетеры; при их использовании достигается экономия O_2 в 2-4 раза, т.е. возможно снижение потока O_2 на такую величину, и, следовательно, увеличить время использования источников O_2 , что особенно важно для портативных систем.

Побочные эффекты кислородотерапии

Как и всякое лекарство, кислород требует четкого соблюдения правильного дозирования, т.к. использование кислорода может приводить к развитию побочных эффектов: нарушение мукоцилиарного клиренса, снижение сердечного выброса, системная вазоконстрикция, снижение минутной вентиляции, задержка углекислоты и даже фиброза легких. Известны также случаи возгораний и взрывов во время проведения ДКТ, главной причиной которых явилось курение во время терапии кислородом. Поэтому при использовании O_2 запрещается курение больных и членов их семей в помещении, кроме того, цилиндры и резервуары с O_2 не должны находиться рядом с источниками огня и тепла.

Литература

1. Avdeev SN, Aisanov ZR, Chuchalin AG. Compliance as a critical issue in long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 1,61- 66.
2. Borak J, Sliwinski P, Piasecki Z, et al. Psychological status of COPD patients on long term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1991; 4:59-62
3. Celli B, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 1-15.
4. Chailleux E, Binet F, Sadoul P. Prognostic factors in survival of patients with obstructive respiratory insufficiency treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR registry. *Rev Mai Respir* 1992; 9:603-11.
5. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1002-8.
6. Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax* 1987; 42: 105-110.
7. Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med* 2004; 98: 285-293.
8. Fletcher EC, Lockett RA, Goodnight-White SA, Miller CC, 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; 145:1070-6.
9. Fletcher EC, Miller J, Divine GW et al: Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions about 60 mm Hg. *Chest* 1987; 92: 604-608.
10. Flick MR, Block AJ. Nocturnal vs diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1979; 75: 8-11.
11. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52 (8):674-9.
12. Machado MCL, Krishnan JA, Buist SA, et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:524-529.
13. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; i: 681-686.
14. Neff AL, Petty TA. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction: mortality in relation to cor pulmonale, hypoxia and hypercapnia. *Ann Intern Med* 1970; 72: 621-626.
15. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
16. Ringbaek TJ, Lange P. The impact of the Danish Oxygen Register on adherence to guidelines for long-term oxygen therapy in COPD patients. *Respir Med* 2006; 100: 218-225.
17. Selinger S, Kennedy TP, Buescher P. Effects of removing oxygen from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 85- 91.

18. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 1985; 78: 28-34.
19. Tardy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333:710-714.
20. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 125-30
21. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 43- 47.
22. Zielinsky J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinsky P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. A 6-year prospective study. *Chest* 1998; 113: 65-70.
23. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Schott R, Oswald M. Long-term oxygen therapy in stable COPD. In: T. Similowski., W.A. Whitelaw, J.-P. Derenne (Ed). «Clinical management of stable COPD». Marcel Dekker., Inc. New York, 2002: 781 -7812.