

# ОТЕК ЛЕГКИХ: КЛАССИФИКАЦИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА

В. В. Мороз, А. М. Голубев, А. Н. Кузовлев

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

## Pulmonary Edema: Classification, Mechanisms of Development, Diagnosis

V. V. Moroz, A. M. Golubev, A. N. Kuzovlev

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Отек легких остается актуальной проблемой современной реаниматологии. В клинической практике необходим постоянный мониторинг содержания внесосудистой воды легких и индекса проницаемости легочных сосудов для своевременного выявления и лечения отека легких. В данном обзоре литературы рассматриваются тонкие механизмы обмена внесосудистой воды легких в условиях здорового организма и при различных вариантах отека легких (острое повреждение легких, пневмония, сепсис, послеоперационный период, ожоги, травмы и др.), а также наиболее доступные в настоящее время методы (лучевые и дилуционные), позволяющие осуществлять оценку содержания внесосудистой воды легких и индекса проницаемости легочных сосудов в клинической практике. **Ключевые слова:** отек легких, острое повреждение легких, внесосудистая вода легких, индекс проницаемости легочных сосудов.

Pulmonary edema remains a topical problem of modern reanimatology. In clinical practice, there is a need for continuous monitoring of the content of extravascular water in the lung and the pulmonary vascular permeability index for the timely detection and treatment of pulmonary edema. This literature review considers the minor mechanisms of pulmonary extravascular water exchange in health and in different types of pulmonary edema (acute lung injury, pneumonia, sepsis, postoperative period, burns, injuries etc.), as well as the most accessible current (irradiation and dilution) studies permitting an estimate of the level of pulmonary extravascular water and the pulmonary vascular permeability index in clinical practice. **Key words:** pulmonary edema, acute lung injury, pulmonary extravascular water, pulmonary vascular permeability index.

Изучение патогенеза и лечение отека легких (ОЛ) остается актуальной проблемой реаниматологии. Количественная оценка ОЛ стала возможной недавно и позволяет осуществлять дифференциальную диагностику ОЛ, а также его мониторинг при проведении терапевтических мероприятий. Количественной мерой ОЛ является внесосудистая вода легких (ВСВЛ).

Проблемой количественного измерения ВСВЛ начали заниматься еще в 50-е гг. XX в., но интерес к ней не угасает и по сей день. В 1992 г. Schuster D. предложил использовать показатель ВСВЛ в качестве маркера ОЛ [1]. В 1999 г. Lange N. R. писал «... изменения внесосудистой воды в легких само по себе не может повлиять на принятие решения в интенсивной терапии. Аналогичным образом, пока никто не доказал, что применение других методов измерения внесосудистой воды в легких позволяет как-то изменить исход для пациентов» [2]. С этим утверждением нельзя согласиться в настоящее время. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что контроль динамики ВСВЛ в процессе лечения уменьшает продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и длительность пребывания пациента в отделении реанимации, а также снижает летальность в группе пациентов с некардиогенным ОЛ. Возрастание индекса ВСВЛ (ИВСВЛ)  $>10$  мл/кг сопровождается более чем 60% летальностью [3–6]. Eisenderg P. и соавт. (1987) показали, что измерение ВСВЛ и лечебные мероприятия, направленные на ее снижение, ускоряют разрешение ОЛ и улучшают исход заболевания [7]. Снижение ИВСВЛ менее 7,5 мл/кг приводит к достоверному росту индекса оксигенации [8]. В исследовании Sakka G. и соавт. (2002) у 373 пациентов отделений реанимации было показано, что умершие имели более высокие уровни ИВСВЛ по сравнению с выжившими (15,6 по сравнению с 12,2 мл/кг). При ИВСВЛ  $>15$  мл/кг летальность составила 65%, при ИВСВЛ  $<10$  мл/кг — 33% [9]. Увеличение ИВСВЛ  $>16$  мл/кг имеет 100% специфичность и 86% чувствительность в отношении прогнозирования

летального исхода [10]. Динамика ВСВЛ бралась за основу ряда крупных клинических исследований лечебных стратегий при остром повреждении легких (ОПЛ), в некоторых из которых было доказано значение ограничения режима инфузионной терапии [11].

По данным Кузькова В. В. (2006) ИВСВЛ хорошо коррелирует с показателями шкалы Lung Injury Score (LIS), но слабо — с результатами рентгенографии грудной клетки [12]. Данные о корреляции ИВСВЛ с индексом оксигенации (ИО) противоречивы. Это подтверждает, что накопление ВСВЛ — не единственный компонент патогенеза ОПЛ [13].

## Физиология ВСВЛ

Легкие на 80% состоят из воды. В условиях здорового организма в легких содержится определенное количество ВСВЛ — 3–7 мл/кг (около 500 мл). Эти данные получены в результате экспериментов на животных и не проверены в условиях клиники, но тем не менее используются в качестве «нормы» ВСВЛ [11, 13].

Обмен ВСВЛ подчиняется закону Старлинга о транскапиллярном обмене жидкостей (Е. Starling, 1896). Renkin E. (1986) предложил модификацию уравнения Старлинга применительно к ВСВЛ [14]:

$$\text{ВСВЛ} = (L_p \cdot S) [(P_c - P_i) - s(P_c - P_i)] - \text{ток лимфы},$$

где **ВСВЛ** — внесосудистая вода легких (мл),  **$L_p$**  — гидравлическая проводимость для воды (см/мин/мм рт. ст.),  **$S$**  — площадь поверхности (см<sup>2</sup>),  **$P_c$**  и  **$P_i$**  — гидростатическое давление внутри капилляра и в интерстициальном пространстве (мм рт. ст.),  **$s$**  — коэффициент осмотического отражения (0,8),  **$P_c$**  — онкотическое давление внутри капилляра и во внесосудистом пространстве (мм рт. ст.), **ток лимфы** — это термин, обозначающий

щающий механизмы, которые ответственны за возврат жидкости из внесосудистого пространства в просвет сосудов [2].

Произведение  $L_p \cdot S$  представляет собой коэффициент капиллярной фильтрации и отражает свойства стенки капилляра (в норме — 0,2 мл/мин·100 г·мм рт. ст.).  $P_c$  зависит от зоны легкого и в норме составляет 9 мм рт. ст.  $P_i$  в легких отрицательно — от -3 до -4 мм рт. ст. Коэффициент отражения определяет относительное участие градиента онкотического давления в трансмембранном перемещении жидкости.  $P_c$  в норме составляет 24 мм рт. ст.,  $P_i$  — 14 мм рт. ст. (примерно, 75% онкотического давления в плазме крови) [2, 13, 14]. К сожалению, произвести реальный расчет ВСВЛ по данному уравнению представляется затруднительным.

В здоровых легких проникновение жидкости и белков из плазмы крови происходит в интерстициальное пространство (ИП) через поры между эндотелиоцитами капилляров посредством конвекции и диффузии. 1/3 ВСВЛ проникает в ИП через стенки артериол и венул. Механизмы транспорта белковых молекул через эндотелиоциты до конца не изучены: обсуждаются пассивные механизмы и везикулярный транспорт. Чем больше гидростатическое давление и, следовательно, ток жидкости через стенку капилляра, тем меньше становится концентрация белка в фильтрате, онкотическое давление в ИП снижается («эффект сита»). Альвеолциты соединены плотными контактами, которые препятствуют пассивному проникновению молекул крупнее мочевины в полость альвеол. Однако имеются данные о содержании альбумина в нормальной лаважной жидкости легких в количестве 8–10% от содержания в крови [15–17].

Транспорт жидкости и белков через аэрогематический барьер не нарушает газообмен вследствие гистологических особенностей: ИП расположено преимущественно в «толстом» сегменте капилляра, а газообмен происходит в «тонком» сегменте. При развитии ОЛ ВСВЛ вначале накапливается в «толстом» сегменте капилляра, не отвечающем за газообмен, где растяжимость ИП больше [12].

После проникновения в ИП под действием гидростатических сил, ВСВЛ начинает перемещаться в проксимальном направлении, окружая бронхиолы и сосуды (перибронховаскулярный интерстиций), а также под поверхность висцеральной плевры. Метод прижизненной микроскопии позволил доказать, что изменение объема легких влияет на ток жидкости в интерстиции [15].

Лимфатический дренаж легких — один из важнейших механизмов, препятствующих развитию ОЛ. ВСВЛ удаляется из легких лимфатическими сосудами, терминальные отделы которых расположены в соединительной ткани субплеврально и перибронхиально. ВСВЛ просачивается через щели в эндотелии лимфатических капилляров и транспортируется в лимфатические коллекторы корня легкого, а далее — в средостенные лимфатические сосуды и грудной проток, в правый лимфатический проток и плевральную полость. Согласно экспериментальным данным, базальный лимфоток от здоровых легких составляет 8–9 мл/ч, т. е. около 200 мл за сутки. Лимфоток зависит от интерстициального гидростатического давления, работы мышечных клеток лимфатических сосудов и давления в центральной вене, в которую впадают лимфатические коллекторы [16, 18].

ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) значительно замедляет лимфоток от легких — ПДКВ 10 см водн. ст. уменьшает лимфоток на 50% и сопровождается ростом ВСВЛ (с 498 мл до 630 мл за 2 ч). Отключение ПДКВ вызывает рост лимфотока (с 5 до 10 мл/ч) и возврат количества ВСВЛ к нормальному уровню. Кроме того, переход от ИВЛ к самостоятельному дыханию сопровождается резким увеличением лимфотока от легких в течение 1-го часа, что связано, вероятно, с удалением накопившейся лимфы из легких [16–18].

## Патофизиология ВСВЛ

Сегмент аэрогематического барьера, где осуществляется газообмен, надежно защищен от накопления ВСВЛ многими

механизмами (уменьшение интерстициального онкотического давления, увеличение интерстициального гидростатического давления, увеличение онкотического давления плазмы, лимфатический дренаж) [2, 17].

При нарушении баланса между поступлением и удалением ВСВЛ развивается ОЛ. Формирование ОЛ возможно при 100% увеличении содержания ВСВЛ. Повышение ИВСВЛ >10 мл/кг ведет к ОЛ (чувствительность — 88,2%, специфичность — 68,7%) [4]. Клинические признаки альвеолярного отека появляются при повышении ИВСВЛ до 16–23 мл/кг [11, 19]. При ОЛ наблюдается максимальное увеличение ИВСВЛ до 30–32 мл/кг [19].

По механизму ОЛ может быть кардиогенным (увеличение гидростатического давления в легочных капиллярах, превышающее возможности компенсаторных механизмов, интактный аэрогематический барьер) и некардиогенным (вследствие повышенной проницаемости аэрогематического барьера). Особым вариантом ОЛ является нейрогенный ОЛ, возникающий после различных повреждений головного или спинного мозга. Основой накопления ВСВЛ при данном варианте ОЛ является активация центров гипоталамуса и среднего мозга, а также увеличение эфферентной симпатической импульсации, которая запускает кардиогенный (легочная гипертензия, повышение давления в левом предсердии) и некардиогенный (вероятное влияние катехоламинов на проницаемость легочных капилляров, повреждение стенки сосудов при повышении капиллярного гидростатического давления) механизмы ОЛ [20]. Кроме того, при различных патологических состояниях отмечается накопление ВСВЛ в интерстиции легких без клинических признаков ОЛ.

Накопление ВСВЛ при кардиогенном ОЛ развивается в первые минуты после повышения капиллярного гидростатического давления выше 25–30 мм рт. ст., что возможно при ишемической болезни сердца, кардиомиопатиях, миокардитах, клапанных поражениях, аритмиях и др. [17, 21]

Некардиогенные причины накопления ВСВЛ включают в себя ОПЛ, сепсис, пневмонии, когда ВСВЛ и белки накапливаются в ИП и альвеолярных пространствах даже при нормальном капиллярном гидростатическом давлении. Некардиогенный ОЛ может сопровождаться и повышенным капиллярным гидростатическим давлением, например, при сепсисе [16, 17].

ВСВЛ первоначально накапливается в ИП под плеврой и перибронховаскулярно, что связано с большой растяжимостью этих зон легких — фаза интерстициального ОЛ. При дальнейшем нарастании объема ВСВЛ она переходит в просвет альвеол — фаза альвеолярного ОЛ [22].

Каким образом ВСВЛ переходит из ИП в просвет альвеол? Вопрос остается открытым. Обсуждается несколько механизмов [22, 23]:

1. Проникновение в альвеолы через эпителиальные слои терминальных бронхиол и альвеолярных ходов.
2. Проникновение при повреждении мембран альвеолцитов под действием повреждающих агентов и повышенного гидростатического давления в ИП.
3. Повышение гидростатического давления в ИП, которое вызывает изменения липидного состава мембран, что, в свою очередь, запускает сложные сигнальные пути, приводящие к повышению проницаемости.
4. Параклеточное проникновение ВСВЛ, при котором возможно просачивание только жидкости при условии сохранности плотных контактов, которые тормозят транспорт белков.
5. Трансклеточное проникновение ВСВЛ реализуется посредством везикулярного транспорта в направлении от базолатеральной к апикальной мембране альвеолцита. Скорость везикулярного транспорта значительно ниже скорости развития ОЛ. Следовательно, параклеточный путь накопления ВСВЛ является ведущим [16, 17, 24].

Удаление избытка ВСВЛ играет важнейшую роль в решении ОЛ и открывает новые возможности для его терапии. Повышенные объемы ВСВЛ при кардиогенном ОЛ удаляются

## Сравнительная характеристика методов диагностики повышения ВСВЛ [2]

Метод	Измеряемый параметр	Степень количественной оценки	Точность	Воспроизводимость	Чувствительность
Рентген	Плотность легочной ткани	Плохая	?	?	Умеренная
Компьютерная томография (КТ)	Плотность легочной ткани	Очень хорошая	?	?	Высокая
Магнитно-резонансная томография (МРТ)	Общее содержание воды в легких	Средняя	Недооценивает на 40%	5–10%	Плохая
Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)	ВСВЛ	Очень хорошая	Недооценивает на 10–15%	<5%	Высокая
Дилуционные методы	ВСВЛ	Хорошая — очень хорошая	Переоценивает на 10–20%	4–8%	Умеренная

по расширенным перибронховаскулярным пространствам в лимфатические сосуды. Неповрежденные альвеолоциты и эпителиоциты терминальных бронхиол также отвечают за удаление избытка ВСВЛ. В апикальные мембраны альвеолоцитов I и II типов включены АТФ-зависимые каналы, транспортирующие ионы Na, Cl и воду в клетки, а затем, через базолатеральную мембрану альвеолоцитов II типа, в ИП легких. Вода следует за ионами Na пассивно, вероятно, через аквапорины, которые найдены в мембранах альвеолоцитов I типа. Избыток ВСВЛ при ОПЛ не может эффективно удаляться вследствие нарушения механизма удаления ВСВЛ из-за повреждения альвеолоцитов. С этим связаны гораздо большие сроки разрешения некардиогенного ОЛ [16, 24].

Значительные трудности возникают при удалении белков из интерстициального и альвеолярного пространств. Для этого необходима сохранность эпителиальной выстилки, что всегда нарушено при ОПЛ. По данным Clark J. G. (1994) у погибших от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) содержание белка во ВСВЛ было больше, чем у выживших. Накопление белков во ВСВЛ приводит к их преципитации, вызывает разрушение плотных контактов альвеолоцитов, стимулирует рост соединительной ткани и снижает активность сурфактанта. Существует несколько путей удаления белков: макрофагами, параклеточно, разрушением пептидазами мембран апикальных поверхностей альвеолоцитов, разрушением лизосомами внутри клеток [25].

**Острое повреждение легких**

В многочисленных экспериментальных и клинических работах доказано повышение ВСВЛ и ИВСВЛ при ОПЛ и их снижение при эффективном лечении [9, 12, 19, 26]. Sakka G. (2002) показал, что ИВСВЛ в группе пациентов с ОРДС составил 12 мл/кг, а в группе без ОРДС — 7,7 мл/кг. В обеих группах пациентов различий по данным рентгенологических исследований и баллам по шкале LIS выявлено не было [9].

Следует обратить внимание на то, что у ряда пациентов, у которых выполняются критерии ОПЛ, повышение ВСВЛ не отмечается. В работе Berkowitz D. M. (2008) у 21–35% пациентов, у которых выполнялись критерии ОРДС, уровни ИВСВЛ были <10 мл/кг [3]. В исследовании Sakka G. (2002) у 15 пациентов с ОРДС ИВСВЛ был нормальным, а у 57% пациентов без клинических признаков ОРДС — повышенным. Возможно, это было связано с дефектами проведения инфузионной терапии [9]. Данные результаты, вероятно, можно трактовать либо как дефекты методики измерения ИВСВЛ, либо как несовершенство существующих критериев ОПЛ.

**Пневмония и сепсис**

Более чем у половины пациентов с тяжелым сепсисом без ОРДС регистрируется повышение ВСВЛ (Martin G., 2005), которое коррелирует с индексом оксигенации (ИО), LIS, рентгенологическими изменениями в легких. Согласно методике данного исследования в группу пациентов без ОРДС включали также пациентов с ранними стадиями ОПЛ [27]. Повыше-

ние ИВСВЛ, ВСВЛ/легочный объем крови (ЛОК), ВСВЛ/внутригрудной объем крови (ВГОК) более характерны для сепсиса, развивающегося на фоне пневмонии. У 95% пациентов данной группы ИВСВЛ в первый день исследования был >7 мл/кг против 50% пациентов из группы внелегочного сепсиса (Киров М. Ю. и соавт., 2006). При внелегочном сепсисе ИВСВЛ может оставаться в пределах нормы [12].

**Ожоги**

ИВСВЛ не является чувствительным критерием ОЛ в группе ожоговых больных (Kuntscher M.V., 2003) [28].

**Хирургические вмешательства**

По данным Козлова И. А. и соавт. (2004) у 46% пациентов на отдельных этапах кардиохирургических операций отмечается повышение ИВСВЛ [19].

Мониторинг ВСВЛ позволяет адекватно оценивать динамику ОЛ после пневмонэктомии (т.н. постпневмонэктомический ОЛ). В течение 36 ч после подобных операций отмечается рост ВСВЛ на 27% от исходных значений.

По данным японских авторов, эзофагэктомия сопровождается повышением ВСВЛ, что исследователи связывают с лимфодиссекцией в средостении. Также замечен рост ВСВЛ при повышении внутрибрюшного давления [19].

**ОЛ, обусловленный избыточной инфузией кристаллоидов**

Повышение ВСВЛ возможно при неадекватной инфузии кристаллоидов. Это удлиняет период ИВЛ и коррелирует с плохим прогнозом. Данный вариант ОЛ следует отличать от ОПЛ. В то же время в контролируемых исследованиях показан рост частоты ОПЛ при избыточной инфузии [19, 27, 29].

**Методы диагностики повышения ВСВЛ**

Ранняя и дифференциальная диагностика ОЛ во многих случаях представляет значительную проблему. Клиническая симптоматика, анализ газового состава крови и механики легких позволяют диагностировать ОЛ и различать его природу. Но все эти методы малочувствительны — например, клиническая симптоматика проявляется лишь тогда, когда ВСВЛ увеличена уже в 2–3 раза [30]. Идеальный метод диагностики ОЛ должен быть точным, чувствительным, воспроизводимым, неинвазивным, практичным и недорогим [2, 19].

Повышение содержания ВСВЛ в комплексе с оценкой индекса проницаемости легочных сосудов (ИПЛС), позволяет осуществить раннюю дифференциальную диагностику ОЛ.

В настоящее время в клинической практике доступны следующие методы количественной оценки ВСВЛ (см. таблицу):

1. Гравиметрия.
2. Лучевые методы.
3. Дилуционные методы.

**Гравиметрия** — это метод посмертного взвешивания легких. С гравиметрией сравнивают все остальные методы измерения ВСВЛ. По данным Julien M. (1984) ВСВЛ, измеренная методом гравиметрии у овец, была повышена в 64% случаев

при гидростатическом ОЛ и в 82% случаев при ОЛ, связанном с повышенной проницаемостью [31]. Гравиметрия сопряжена с рядом недостатков, — исследование выполнимо только постмортно, что ограничивает его клиническое применение. Кроме того, результаты измерения ВСВЛ зависят от множества факторов: время от момента смерти до изъятия легких; резорбция части жидкости еще до момента изъятия легких; методика высушивания препарата и т.д. [12, 19].

*Лучевые методы визуализации ВСВЛ*, кроме ПЭТ, не позволяют оценить количество ВСВЛ самой по себе, а дают информацию об общем содержании или общей концентрации воды, как внутрисосудистой, так и внесосудистой [2].

*Рентгенография органов грудной клетки* является рутинным и наиболее доступным в отделении реанимации методом лучевой диагностики. С его помощью можно ответить на вопросы, есть ли у данного пациента ОЛ, какова его возможная причина, описать общее распределение ВСВЛ. Рентгенография — метод, который не выявляет ранние признаки ОЛ [2].

Корреляция между количеством ВСВЛ, определенным на стандартных рентгенограммах, и результатами других методов, достаточно слаба. Результаты исследования зависят от качества выполненного снимка, положения пациента в момент исследования, воздушности легких, сопутствующей легочной патологии. Описание рентгенограмм всегда субъективно и не поддается стандартизации [32].

*КТ органов грудной клетки* дает возможность количественной оценки плотности инфильтратов и более точное определение причины ОЛ. Участки накопления ВСВЛ в легких видны при КТ в виде затемнений по типу «матового стекла». Плотность легочной ткани можно определить количественно с помощью единицы Хаунсфилда (НУ). Полная абсорбция рентгеновских лучей участком ткани соответствует +1000 НУ (газ в альвеолах), отсутствие абсорбции — 1000 НУ. ВСВЛ определяется как 0 НУ, кровь — 20–40 НУ [33].

Вес легких, определенный по КТ, коррелирует с ВСВЛ, измеренной методом транспульмональной термодиллюции [29]. Недостатками КТ является то, что метод дорогой, требует транспортировки пациента к аппарату, связан с большой лучевой нагрузкой, трактовка результатов субъективна.

*Магнитно-резонансная томография*. Воспроизводимость МРТ-исследования количества ВСВЛ лежит в пределах 5–10% [34]. Результаты МРТ и гравиметрического метода хорошо коррелируют. MacLennan F.M. (1986) показал, что ИВСВЛ, измеренный с помощью МРТ на здоровых добровольцах, составил 4,6 г/кг [35]. На МРТ невозможно отделить ВСВЛ от внутрисосудистого объема, а при наличии даже умеренного ОЛ обычный томограф с напряжением магнитного поля 1.5 Тл обладает низкой чувствительностью. Перспективным для оценки динамики содержания ВСВЛ является использование трехмерной МРТ (Caruthers S.D., 1998). МРТ не сопряжена с лучевой нагрузкой, но является очень дорогим методом исследования и недоступна у постели больного [2].

*Позитронно-эмиссионная томография* является, вероятно, идеальным методом для изучения легких и долгое время используется в науке и клинике для оценки легочной перфузии, вентиляции, сосудистой проницаемости, функции рецепторов и ферментов. ПЭТ предоставляет возможность отделить ВСВЛ от крови в сосудах легких при помощи воды и оксида углерода, меченных  $^{15}\text{O}$  [2, 36]. Исследования показали, что измерение ВСВЛ с помощью ПЭТ коррелирует с результатами гравиметрического метода достаточно хорошо и позволяет выявить даже 1 мл ВСВЛ [36]. К серьезным недостаткам ПЭТ относятся: крайне высокая стоимость, низкая доступность томографов, ионизирующее излучение радиоактивных меток, невыполнимость исследования у постели больного [2].

*Электрические импедансные методы*. Измерение торакального биоэлектрического импеданса, возникающего в ответ на переменный ток низкой амплитуды дает значение сопротивления, которое может коррелировать с результатами измерения ВСВЛ гравиметрическим методом после коррекции на

массу тела. Преимуществом этого метода является легкость перемещения аппаратуры, отсутствие лучевой нагрузки и возможность выполнения его у постели больного. Наиболее перспективным импедансным методом в настоящее время является электрическая импедансная томография [37].

*Ультразвуковая диагностика*. Нарастание ВСВЛ сопровождается появлением так называемых «ультразвуковых комет в легких» (УКЛ), которые состоят из множества кометных хвостов, идущих от междолевой септы по направлению к поверхности легких. Вероятно, УКЛ являются неким аналогом рентгеновских линий Керли. Преимуществом метода является его простота, быстрота и доступность в отделении реанимации, а также низкая стоимость [38].

## Дилуционные методы

Техника измерения сердечного выброса (СВ) путем диллюции двух индикаторов была описана Newman et al. в 1951 г., а транспульмональная термодиллюция одним индикатором — Elings et al. в конце 1970 — начале 1980 гг. Техника определения ВСВЛ методом термодиллюции была внедрена в практику в 1980–1990 гг. В то время использовался фиброоптический катетер в бедренной артерии с термоэлементом и два индикатора (COLD технология) — метод термохромодиллюции. Позднее технологию упростили до использования одного индикатора (PiCCO, Pulsion Medical Systems, Munich, FRG) — метод изолированной термодиллюции [2, 19].

Исследования показали, что диллюционные методы точнее отражают динамику содержания ВСВЛ при некардиогенном отеке, чем рентгенография, ИО, катетер Сван-Ганса. В эксперименте на животных чувствительность диллюционного метода была равна 88%, а специфичность — 97% [3].

Данные о корреляции гравиметрии и термодиллюционных методов противоречивы. Matthay M. (2008) утверждает, что хорошая корреляция транспульмональной термодиллюции и гравиметрии, как при некардиогенном, так и при кардиогенном ОЛ, подтверждена в многочисленных исследованиях [10]. По данным Roch A. и соавт. (2005) термодиллюционный метод завышает показатели ВСВЛ по сравнению с гравиметрией — от 1,5 до 4,2 мл/кг в группе пациентов с двумя легкими и 3,4–6,8 мл/кг в группе пациентов с одним легким [39]. Термохромодиллюция, напротив, занижает ВСВЛ по сравнению с гравиметрией, что связано, вероятно, с гипоперфузией зон легких, вовлеченных в отек [2, 19].

Корреляция по ВСВЛ между двумя методами термодиллюции высока [13]. Метод термохромодиллюции регистрирует 20–30% нарастание ВСВЛ, его надежность доказана многими исследованиями [19].

Все диллюционные методы сопряжены с рядом методологических проблем. Термохромодиллюция переоценивает количество ВСВЛ на 5–10% в условиях здоровых легких, что связано с потерей температуры индикатора в окружающие ткани (миокард, стенки сосудов и др.). Напротив, при развитии ОЛ возникает недооценка количества ВСВЛ, что связано с наличием нарушений легочной перфузии. Кроме того, метод сложен в исполнении, индоцианин дорог, и его клиренс может снижаться при печеночной недостаточности [2, 11, 19].

Диллюционные методы имеют тенденцию к недооценке количества ВСВЛ при ОЛ [2, 19]. Чем больше степень ОЛ, тем больше недооценка. Причин для этого несколько:

1. При наличии значительного количества ВСВЛ возможно неполное распределение термального объема индикатора в ней, поэтому часть ВСВЛ выпадает из измерения.

2. ОПЛ всегда сопровождается изменениями вентиляционно-перфузионных отношений в легких. В то же время, измерение ВСВЛ основано на обмене тепла через аэрогематический барьер, что может быть нарушено при гипоперфузии. Перфузия легких гетерогенна даже в здоровых легких вследствие действия сил гравитации. У больных с ОПЛ развивается тромбоз сосудов микроциркуляторного русла легких (у 20 из 21



пациентов с ОРДС), а у тех, кто переживает 10-й день болезни, отмечается облитерация сосудов соединительной тканью. Кроме того, для многих критических состояний характерно нарастание шунтирования крови в легких. Пневмония, плевральный выпот, ателектазы, снижение СВ, повышение кровотока по бронхиальным артериям, повышение давления в дыхательных путях, — вызывают развитие зон гипоперфузии в легких и недооценку измеренной ВСВЛ. Та же ситуация возникает при легочной вазоконстрикции и сдавлении сосудов отечной жидкостью. В эксперименте Schreiber T. (2001) было показано, что обструкция легочных сосудов вызывает снижение ВСВЛ. Эти данные следует учитывать в клинической практике — снижение ИВСВЛ может трактоваться как положительная динамика, но в действительности будет отражением нарастания внутрилегочного «шунтирования» и дефектов измерения ВСВЛ при неизменном или увеличивающемся ее количестве [2, 10, 19, 40].

Гипоперфузия участков легких влияет именно на расчет ВСВЛ — ошибка в данном случае больше, чем при расчете СВ. Если 95% СВ расходуется на перфузию половины легкого, а оставшиеся 5% — на перфузию второго легкого, то ошибка расчета СВ будет всего лишь 5%, но ошибка расчета ВСВЛ — 50%. Та часть индикатора, которая медленнее возвращается в кровоток из зон со сниженной перфузией, не учитывается в расчетах (по протоколу эти данные удаляются, когда концентрация индикатора в крови падает до 45% от исходного уровня) [21, 30, 40].

3. Более половины пациентов с ОРДС имеют избыточную массу тела, поэтому возникает вопрос о надежности индексирования ВСВЛ на реальную массу тела. Как показали исследования последних лет, более корректным является индексирование показателей на ожидаемую массу тела. При этом снижается количество пациентов с ОРДС и нормальными значениями ВСВЛ, но частота аномальных уровней ВСВЛ у пациентов с ОРДС не возрастает [3].

4. При использовании раствора комнатной температуры по сравнению с холодным раствором результаты измерения ВСВЛ оказываются несколько завышенными [3, 19].

5. Наличие жидкости в плевральных полостях (менее 500 мл) не влияет на распределение холодного термального индикатора и не вызывает завышение показателя ВСВЛ [41].

6. В математическую программу системы RiCCorplus заложено допущение о том, что соотношение глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО) /ЛОК постоянно и составляет 4:1, что не всегда верно. Данное соотношение находится под влиянием роста, веса, респираторной механики (дыхательный объем, ПДКВ), факторов, влияющих на ВГОК (ОЛ, гипоксическая легочная вазоконстрикция, вазоактивные препараты), размеры сердца. До настоящего времени неизвестно, как все эти факторы влияют на точность измерения ВСВЛ. Исследование Michard F. (2005) на гетерогенной группе пациентов показало, что рост, вес, площадь поверхности тела и индекс массы тела,  $PaO_2$ , ВГОК, СВ значительно не влияют на точность измерения ВСВЛ транспульмональным методом. Дыхательный объем, ПДКВ, ИО значительно влияли на точность измерения ВСВЛ [19].

## Индекс проницаемости легочных сосудов

Оценка проницаемости легочных сосудов — наиболее перспективный метод дифференциальной диагностики ОЛ,

который в настоящее время внедряется в клиническую практику. Некардиогенный ОЛ, в отличие от кардиогенного, сопровождается повышением как ВСВЛ, так и индекса проницаемости легочных сосудов (ИПЛС). При острой сердечной недостаточности происходит большее нарастание внутрилегочного объема крови, а не ВСВЛ, поэтому индекс проницаемости увеличивается меньше, чем при ОПЛ. Принятый диапазон нормальных значений для ИПЛС — 1–3 [19].

Классическими методами оценки проницаемости легочных сосудов являются радионуклидные методы с использованием меченого альбумина (альбумин-131I), Ga67, Ga68-трансферрина. Радионуклидные методы позволяют оценить проницаемость легочных сосудов для белков [17, 19].

Использование комплексной оценки ВСВЛ и ИПЛС имеет преимущества перед измерением давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). ДЗЛА не отражает давление в легочных капиллярах. Само измерение содержит в себе ряд допущений и методологических проблем, часто неправильно интерпретируется; постановка катетера Сван-Ганса сопряжено с рядом осложнений. ДЗЛА может быть повышено у больных с ОПЛ на фоне инфузионной терапии и/или сердечной недостаточности. У 30% больных с ОРДС ДЗЛА повышено [2, 17, 19].

ИПЛС может быть рассчитан с помощью транспульмональной термодилуции путем расчета соотношений ВСВЛ к легочному объему крови (ЛОК), внутригрудному объему крови (ВГОК) или глобальному конечно-диастолическому объему (ГКДО) [19, 42].

По данным Monnet X. (2007) отношения ВСВЛ/ЛОК > 3 и ИВСВЛ/ИГКДО > 0,018 имеют 85% чувствительность и 100% специфичность в отношении диагностики ОПЛ [42]. Groeneveld B. J. и соавт. (2006) отмечают, что при ОПЛ отмечается повышение соотношения ИВСВЛ/ВГОК или ЛОК у пациентов на ИВЛ с пневмонией или внелегочным сепсисом [43].

С помощью ИПЛС невозможно различить высокую и очень высокую проницаемость легочных сосудов. В настоящее время не существует убедительных доказательств того, какой из методов расчета ИПЛС предпочтительнее использовать в клинике. Monnet X. (2007) предлагают применять отношение ИВСВЛ/ГКДО, так как ГКДО измеряется непосредственно при калибровке прибора, а ЛОК и ВГОК являются расчетными от ГКДО [42].

## Заключение

Обмен жидкости в легких является неотъемлемой частью их нормального функционирования, его нарушения приводят к тяжелым расстройствам жизнедеятельности. В последние годы стал возможным динамический мониторинг жидкостного баланса легких: измерение внесосудистой воды легких и индексов проницаемости легочных сосудов. Существует несколько методов измерения и оценки данных показателей, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Доказано, что динамическая оценка содержания ВСВЛ и ИПЛС влияет на результаты лечения пациентов отделений реанимации. Требуется дальнейшее исследование содержания ВСВЛ в норме и патологии, а также совершенствование методов достоверной количественной оценки ВСВЛ и ИПЛС при критических состояниях.

## Литература

- Mitchell J. P., Schuller D., Calandrinio F. S. et al. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1992; 145 (5): 990–998.
- Lange N. R., Schuster D. P. The measurement of lung water. *Crit. Care* 1999; 3 (2): R19–R24.
- Berkowitz D. M., Danai P. A., Eaton S. et al. Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (6): 1803–1809.
- Fu-Tsai C., Shu-Min L., Shinn-Yn L. et al. Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. *Resp. Med.* 2008; 102: 956–961.
- Patroniti N., Bellani G., Maggioni E. et al. Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2547–2554.
- Мороз В. В., Голубев А. М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология* 2006; II (4): 5–7.
- Eisenberg P. R., Hansbrough J. R., Anderson D. et al. A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1987; 136: 662–668.
- Власенко А. В., Остапченко Д. А., Павлов Д. П. и соавт. Особенности патогенеза и эффективности терапии острого респираторного дистресс-синдрома. Тезисы докладов XI Съезда Федерации анестезиологов-реаниматологов России 2008; 508–509.

9. Sakka G., Klein M., Reinhart K. *et al.* Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* 2002; 122: 2080–2086.
10. Matthay M. Measurement of extravascular lung water in patients with pulmonary edema. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008; 294 (6): 1021–1022.
11. Isakow W., Schuster D. P. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006; 291 (6): L1118–L1131.
12. Kuzkov V. V., Kirov M. Y., Sovershaev M. A. *et al.* Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1647–1653.
13. Saheed K., Ronald J. T., Groeneveld J. Transpulmonary dilution-derived extravascular lung water as a measure of lung edema. *Curr. Opin. Crit. Care* 2007; 13: 303–307.
14. Renkin E. Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. *Am. J. Physiol.* 1986; 250: H706–H710.
15. Bhattacharya J., Gropper M. A., Shepard J. M. Lung expansion and the perialveolar interstitial pressure gradient. *J. Appl. Physiol.* 1989; 66: 2600–2605.
16. Ware L., Matthay M. Acute pulmonary edema volume 2005; 353 (26): 2788–2796.
17. Грүнну М. Патофизиология легких. М.: БИНОМ; 2001.
18. Göran H., Marco L. Lymphatics and lymph in ALI. *Curr. Opin. Crit. Care* 2008; 14 (1): 31–36.
19. Куров М. Ю., Кузьков В. В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск; 2008.
20. Fontes R. B., Aguiar P. H., Zanetti M. V. *et al.* Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2003; 15 (2): 144–50.
21. Effros R. M., Pomsuriyasak P., Porszasz J. Indicator dilution measurements of extravascular lung water: basic assumptions and observations. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008; 294: L1023–L1031.
22. Staub N. C. Alveolar flooding and clearance. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1983; 127: S44–S51.
23. Bhattacharya J. The alveolar water gate. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 286: 257–258.
24. Vreim C. E., Snashall P. D., Staub N. C. Protein composition of lung fluids in anesthetized dogs with acute cardiogenic edema. *Am. J. Physiol.* 1976; 231: 1466–1469.
25. Clark J. G., Milberg J. A., Steinberg K. P. *et al.* Elevated lavage levels of N-terminal peptide of type III procollagen are associated with increased fatality in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994; 105: 126S–127S.
26. Davey-Quinn A., Gedney J. A., Whiteley S. M. *et al.* Extravascular lung water and acute respiratory distress syndrome: oxygenation and outcome. *Anaesth. Int. Care* 1999; 27: 357–362.
27. Martin G., Eaton S., Mealer M. *et al.* Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Crit. Care* 2005; 9 (2): R74–R82.
28. Kuntscher M. V., Czermak C., Blome-Eberwein S. *et al.* Transcardiopulmonary thermal dye versus single thermodilution methods for assessment of intrathoracic blood volume and extravascular lung water in major burn resuscitation. *J. Burn Care Rehabil.* 2003; 24: 142–147.
29. Groeneveld A. B., Polderman K. H. Acute lung injury, overhydration or both? *Crit. Care* 2005; 9 (2): 136–137.
30. Fernández-Mondéjar E., Castaño-Pérez J., Rivera-Fernández R. *et al.* Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung. *J. Crit. Care* 2003; 18 (4): 253–258.
31. Julien M., Flick M. R., Hoeffel J. M. *et al.* Accurate reference measurement for postmortem lung water. *J. Appl. Physiol.* 1984; 56 (1): 248–253.
32. Katzenelson R., Perel A., Berkenstadt H. *et al.* Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (7): 1550–1554.
33. Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P. *et al.* What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001; 164 (9): 1701–1711.
34. Cutillo A. G., Morris A. H., Ailion D. C. *et al.* Assessment of lung water distribution by nuclear magnetic resonance. A new method for quantifying and monitoring experimental lung injury. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1988; 137: 1371–1378.
35. MacLennan F. M., Foster M. A., Smith F. W. *et al.* Measurement of total lung water from nuclear magnetic resonance images. *Br. J. Radiol.* 1986; 59 (702): 553–560.
36. Schuster D. P. Positron emission tomography: theory and its application to the study of lung disease. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1989; 139: 818–840.
37. Kunst P. W., Vonk Noordegraaf A., Raaijmakers E. *et al.* Electrical impedance tomography in the assessment of extravascular lung water in non-cardiogenic acute respiratory failure. *Chest* 1999; 116 (6): 1695–1702.
38. Picano E., Frassi F., Agricola E. *et al.* Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006; 19 (3): 356–63.
39. Roch A., Michelet P., D'journo B. *et al.* Limits of transpulmonary dilution methods in estimating extravascular lung water after pneumonectomy. *Chest* 2005; 128: 927–933.
40. Schreiber T., Huster L., Schwarzkopf K. *et al.* Lung perfusion affects pre-load assessment and lung water calculation with the transpulmonary double indicator method. *Int. Care Med.* 2001; 27: 1814–1818.
41. Deeren D., Dits H., Daelemans R. *et al.* Effect of pleural fluid on the measurement of extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Clin. Int. Care* 2004; 15 (4): 119–122.
42. Monnet X., Anguel N., Osman D. *et al.* Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Int. Care Med.* 2007; 33: 448–453.
43. Groeneveld J., Verheij J. Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS. *Int. Care Med.* 2006; 32: 1315–1321.

Поступила 20.11.08