

ИВЛ-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Д. М. Сабилов¹, Р. Ш. Мавлян-Ходжаев¹, Р. Н. Акалаев^{1,2}, Ш. Э. Атаханов¹,
А. Л. Росстальная¹, С. Э. Хайдарова¹, Ф. О. Парпибаев¹, Х. Д. Султанов¹

¹ Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан
100007, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Паркент, 51

² Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан
371, Узбекистан, Ташкентская обл., Ташкент, Чиланзарский р-н, ул. Фархадская, 5

Ventilator-Induced Lung Injuries (an Experimental Study)

D. M. Sabirov¹, R. Sh. Mavlyan-Khodzhaev¹, R. N. Akalaev^{1,2}, Sh. E. Atakhanov¹,
A. L. Rosstalnaya¹, S. E. Khaidarova¹, F. O. Parpibaev¹, Kh. D. Sultanov¹

¹ Tashkent Institute for Postgraduate Training of Physicians, Tashkent Republic of Uzbekistan
Uzbekistan, Tashkent, Tashkent city, Parkent str., 51

² Republican Research Center for Emergency Medical Care, Tashkent, Republic of Uzbekistan
Uzbekistan, Tashkent reg., Tashkent, Chilanzar district, st. Farhadskaya 5

Цель исследования. Изучить влияние ВЧС ИВЛ и ТИВЛ с ПДКВ на оксигенацию крови, газообмен и гемодинамику на экспериментальной модели острого повреждения легких. **Материал и методы.** для проведения исследований на животных были отобраны в случайном порядке 30 самцов белых беспородных лабораторных крыс весом 200–300 г, с последующим разделением их на группы. 1 группа – для ТИВЛ ($n=15$). 2 группа – для ВЧС ИВЛ ($n=15$). Крысы были наркотизированы внутривенным введением кетамина (6–8 мг/кг) и сибазона (15–45 мг). Анестезию поддерживали болюсным введением кетамина (1 мг/кг каждые 15–20 мин.). Была произведена трахеостомия для установки эндотрахеальной трубки диаметром 0,2–0,4 мм, которая затем была фиксирована хирургической нитью на глубине 2–2,5 см от перстневидного хряща. **Результаты.** Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) имеет четкие гистологические критерии повреждения структур ткани легкого, широко распространен в клинической практике и сопровождается высокой летальностью. В статье описана экспериментальная модель ОРДС, сущность которой состоит в аспирации 45–55% от объема циркулирующей крови в течение 10–15 минут. Объем потери крови восполняли раствором Реосорбिलाкта® с последующим введением аутотромбопластина (16–20 мг/кг веса животного). Проведено исследование влияния положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) на газообмен, гемодинамику и оксигенацию крови при высокочастотной струйной вентиляции легких (ВЧС ИВЛ) и традиционной искусственной вентиляции легких (ТИВЛ). Проведен сравнительный анализ параметров газообмена при применении ТИВЛ и ВЧС ИВЛ. **Заключение.** Выявлено, что применение ПДКВ при ОРДС улучшает оксигенацию крови вследствие уменьшения легочного шунта, облегчения работы дыхательных мышц, уменьшения объемов инфильтрированных и ателектатических тканей, а также повышения функциональной остаточной емкости легких. **Ключевые слова:** острый респираторный дистресс-синдром, высокочастотная струйная вентиляция легких, положительное давление в конце выдоха.

Objective: to evaluate the impact of high-frequency jet ventilation (HFJV) and traditional positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation on blood oxygenation, gas exchange, and hemodynamics on an experimental model of acute lung injury. **Material and methods.** Thirty albino outbred laboratory male rats weighing 200–300 g were randomly selected for investigations and further divided into groups: 1) traditional ventilation (TV) ($n=15$); 2) HFJV ($n=15$). The rats were anesthetized with intraabdominal ketamine (6–8 mg/kg) and sibasone (15–45 mg). Anesthesia was maintained by the bolus administration of ketamine (1 mg/kg every 15–20 min). Tracheostomy was carried out with a 0.2–0.4 mm diameter endotracheal tube that was then fixed using surgical thread 2–2.5 cm deep to the cricoid cartilage. **Results.** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has clear histological criteria for lung tissue structural injury; it is widely prevalent in clinical practice and associated with high mortality rates. The paper describes an experimental ARDS model, the essence of which is 45–55% aspiration of the circulating blood volume for 10–15 minutes. A Reosorbilact® solution was used to compensate for the volume of blood loss, which was followed by the administration of autothromboplastin (16–20 mg/kg animal weight). PEEP was studied for its impact on gas exchange, hemodynamics, and blood oxygenation during HFJV and TV. Gas exchange parameters during TV and HFJV were comparatively analyzed. **Conclusion.** The use of PEEP for ARDS was ascertained to improve blood oxygenation due to decreased pulmonary shunt, better respiratory muscle performance, lower infiltrated and atelectatic

Адрес для корреспонденции:

Акалаев Рустам Нурмухамедович
E-mail: dr.akalaev@mail.ru

Correspondence to:

Akalaev Rustam Nurmukhamedovich
E-mail: dr.akalaev@mail.ru

tissue volumes, and higher lung functional residual capacity. *Key words:* acute respiratory distress syndrome, high-frequency jet ventilation, positive end-expiratory pressure.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-6-24-31

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром является важнейшей проблемой анестезиологии-реаниматологии [1–4].

В 1967 году D.G. Ashbaugh [5] впервые описал клинические проявления острого повреждения легких у 12 пациентов, характеризующиеся двухсторонней инфильтрацией легких и сопутствующей тяжелой гипоксемией при полном отсутствии признаков кардиогенного отека легких [6]. С 1994 года предложено обозначать данное состояние как «Острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС) [7].

При ОРДС отмечается высокая летальность и до сегодняшнего дня не разработаны эффективные методы его лечения [8].

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) поддерживает газообмен у пациентов, страдающих ОРДС. Как известно, большие дыхательные объемы и вентиляция с положительным давлением повреждают альвеолярные эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки легочных капилляров и базальную мембрану. В итоге это приводит к альвеолярной волюмотравме и порочному кругу длительного проведения ИВЛ, которая в свою очередь усугубляет повреждение легких и повышает летальность [9].

Для решения этой проблемы разработаны методы ИВЛ с малыми дыхательными объемами, допустимой гиперкапнией, сопутствующим респираторным ацидозом и обратными соотношениями времени вдоха и выдоха. В эксперименте и в лечебной практике существуют методы, которые могут дополнить ТИВЛ. Они рядом авторов оцениваются как клинически эффективные при лечении больных с ОРДС и в уменьшении ОРДС-связанной смертности [10–12].

В отличие от ТИВЛ, высокочастотная вентиляция (ВЧВ) проводится дыхательными объемами меньшими, чем величина «мертвого пространства» и частотами, превышающими физиологические значения. Таким образом, во время ВЧВ легочные объемы остаются относительно стабильными на протяжении полного дыхательного цикла, уменьшается повреждение легких вследствие гетерогенного расширения легких и снижение пикового давления в дыхательных путях, улучшается газовый состав крови [13–15]. Существуют три варианта ВЧВ. Высокочастотная струйная вентиляция (ВЧС ИВЛ), высокочастотная осцилляторная вентиляция (ВЧОВ) и высокочастотная вентиляция с постоянно положительным давлением (ВЧВПД) [16–19]. Из них только первые два нашли широкое применение в клинической практике.

Когда проводится вспомогательная вентиляция у больных с ОРДС, применение ПДКВ минимизирует невентилируемый объем легких и увеличивает функциональную остаточную емкость, что может уменьшить легочный шунт, улучшить оксигенацию, увеличить сатурацию гемоглобина и снизить «потребность» во вдыхаемом кислороде [20–21].

Сочетание ВЧВ, при которой используется открытый контур с ПДКВ, в конечном счете улучшает оксигенацию крови [22–24].

Introduction

Acute respiratory distress syndrome is considered as important problem in anaesthesiology-reanimatology [1–4].

In 1967, Ashbaugh DG [5] firstly described clinical manifestations of acute lung injury in 12 patients, which were characterized by bilateral pulmonary infiltration and associated severe hypoxemia in the absence of signs of cardiogenic pulmonary edema [6]. From 1994 it is proposed to designate this condition as «acute respiratory distress syndrome» (ARDS) [7].

Even if these two conditions develop separately, they have high mortality coefficient and there are no any efficient methods of their treatment up to now [8].

Mechanical ventilation (MV) replaces one of the vital functions of organism and supports gas exchange in patients with aforesaid pathologies, and it plays an enormous role in elimination of these disorders. It is known that high tidal volumes and ventilation with positive end expiratory pressure damage alveolar epithelial cells, endothelial cells of pulmonary capillaries and basal membrane. As a result, this leads to alveolar trauma and vicious circle of prolonged mechanical ventilation of patients, which in turn deteriorates the pulmonary damage and increases the mortality [9].

To avoid these problems the mechanical ventilation methods with small tidal volumes, permissible hypercarbia, associated respiratory acidosis and reverse relations of inspiratory and expiratory time was suggested. In addition, several methods available for both experiments and clinical practices can assist conventional mechanical ventilation and its supportive modes. They have been evaluated as clinically effective methods for the treatment of patients with ARDS that lead to decrease in ARDS related mortality [10–12].

Unlike the CMV, which includes repeated increases and decreases in high tidal volumes, high frequency ventilation (HFV) is performed with small tidal volumes that are less than dead space, and with respiratory rate that exceeds physiological ranges. Consequently, during HFV the pulmonary volume stays relatively stable during the complete respiratory cycle, and the pulmonary damage lessens due to heterogeneous expansion of the lungs and high pressure in airways, blood gases improve and inflammatory reaction is decreasing [13–15]. There are three modes of HFV. They include high frequency jet ventilation (HFJV), high frequency oscillatory ventilation (HFOV) and high frequency ventilation with continuous positive pressure (HFV+CPP) [16–19]. Of these modes only first two ones are widely used in clinical practice.

During supportive ventilation of patients with ARDS, application of PEEP minimizes non-ventilated volume of the lungs and increases functional residual capacity, which can reduce pulmonary shunt, improve oxygenation, increase saturation of hemoglobin and decrease the demand in inspired oxygen [20, 21].

Combination of HFV and PEEP, in which the open circle system is used, optimizes the recovery of pulmonary volume and improves oxygenation [22–24].

Acute Lung Injury

Цель исследования — изучить влияние ВЧС ИВЛ и ТИВЛ с ПДКВ на оксигенацию крови, газообмен и гемодинамику на экспериментальной модели острого повреждения легких.

Материал и методы

Подготовка лабораторных животных. После получения одобрения Национального этического комитета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан для проведения исследований на животных были отобраны в случайном порядке 30 самцов белых беспородных лабораторных крыс весом 200–300 гр, с последующим разделением их на группы. 1 группа — ТИВЛ ($n=15$). 2 группа — ВЧС ИВЛ ($n=15$).

Крысы были наркотизированы внутривенным введением кетамина (6–8 мг/кг) и сибазона (15–45 мг). Анестезия поддерживалась болюсным введением кетамина (1 мг/кг каждые 15–20 мин.). Была произведена трахеостомия для установки эндотрахеальной трубки диаметром 0,2–0,4 мм, которая затем была фиксирована хирургической нитью на глубине 2–2,5 см от перстневидного хряща.

Повреждение легких. Существует несколько способов моделирования ОРДС. Осуществляются они различными способами и имеют определенные технические сложности (табл. 1) [25–28].

Наше моделирование ОРДС заключается в аспирации 45–55% от объема циркулирующей крови в течение 10–15 минут, и восполнении объема потери крови раствором Реосорбилакта® с последующим введением аутотромбопластина из расчета 16–20 мг/кг веса животного.

После анализа различных способов моделирования ОРДС, т. е. моделей повреждения легких (табл. 1), предлагаемый способ, с нашей точки зрения, является более физиологичным и не имеет технических сложностей.

Получение тромбопластина. Отделяется серое вещество трупного головного мозга и измельчается в миксере в течение 10 мин до получения грубой гомогенной смеси. Ее разливают во флаконы вместимостью 250 мл по 50 мл в каждый, затем замораживают до -40°C . После заморозки тотчас проводят оттаивание при $+36^{\circ}\text{C}$ и снова замораживают при той же температуре. Повторно размороженную смесь разводят равным объемом очищенной воды, тщательно перемешивают и центрифугируют при 600 г и температуре $+5^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Супернатант отделяется, а к оставшемуся осадку снова добавляется такой же объем очищенной воды и повторно центрифугируется в том же режиме. Супернатант снимают, оставшуюся смесь проверяют на pH и активность протромбинового комплекса контрольной плазмой. Если полученные значения удовлетворяют требованиям, то смесь готовят к применению.

Методы искусственной вентиляции легких. В обеих группах ИВЛ осуществляли при помощи аппарата собственной конструкции (номер гос. регистрации № FAP 20130166), при этом напряжение углекислого газа в артериальной крови поддерживали в пределах 35–40 мм рт. ст. Первой группе проводили ТИВЛ со следующими значениями параметров: дыхательный объем 0,008 мл/гр, частота дыхания 60 циклов в минуту, соотношение времени вдоха и выдоха (I:E) 1:1, и фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2) 1.0. Во второй группе животным был установлен катетер диаметром 0,2 мм в эндотрахеальную трубку. Вентиляцию проводили со следующими параметрами: дыхательный объем 0,002 мл/гр, частота дыхания 100–120 циклов в минуту, I:E — 1:1 и фракция вдыхаемого увлажненного кислорода (FiO_2) 1.0.

После подтверждения наличия ОРДС в обеих группах было применено ПДКВ = 5 см вод. ст., а затем ПДКВ = 10 см вод. ст. Для создания ПДКВ брали лабораторный стакан высотой 20 см, полностью наполненный водой, который был поставлен на экспериментальный стол, на одном уровне с крысой. Затем к шлангу выдоха дыхательного контура был подключен другой шланг, конец которого был погружен в воду в лабораторном стакане на 5 см с целью создания соответствующего ПДКВ (рис. 1).

Objective. To study in comparative aspect the influence of HFV and CMV with PEEP on oxygenation, gas exchange and hemodynamics in experimental model of acute lung injury.

Materials and Methods

Preparing the laboratory animals. After receiving the approval of the National Ethics Committee of Ministry of Public Health of Republic of Uzbekistan for this study, 30 white male outbred laboratory rats with weight of 200–300 g were randomly selected and divided into two groups: 1st group — for CMV ($n=15$) and 2nd group — for HFV ($n=15$).

Rats were anesthetized with intraperitoneal administration of ketamine (6–8 mg/kg) and diazepam (15–45 mg). Duration of operation was 1–2 hours. Anesthesia was maintained with bolus administration of ketamine (1 mg/kg every 15–20 min). Tracheostomy was performed for insertion of endotracheal tube with the diameter of 0.2–0.4 mm, which was fixed with surgical suture of 2–2.5 cm below the cricoid cartilage.

Lung injury. There are several methods of modeling ARDS of the lungs. They can be performed with different ways and each one was described to possess specific technical difficulties (Table 1) [25–28].

After analysis of various methods of ARDS modeling, i.e. models of lung injury (Table 1), we suggest the following method that is to our opinion more physiological and does not include technical difficulties.

The suggested model of ARDS includes aspiration of 45–55% of circulation blood volume during 10–15 min and replacing blood loss by the solution of Rheosorbilact® followed by administration of thromboplastin at the dose of 16–20 mg/kg.

Thromboplastin preparation. Grey matter of cadaver brain is separated and ground in the mixer for 10 min till formation of coarse homogeneous mixture. Bottles with the capacity of 250 ml are each filled with 50 ml of this mixture and frozen to -40°C . After freezing they must be immediately thawed in $+36^{\circ}\text{C}$ and then again frozen. Then again they are thawed and diluted with equal volume of distilled water, thoroughly mixed and centrifuged in 600g and $+5^{\circ}\text{C}$ for 30 min. Supernatant is deleted, and left sediment is diluted with the equal volume of distilled water and again centrifuged in the same mode. Supernatant is deleted, and left mixture is checked for its pH and activity of prothrombin complex with control plasma. If derived results satisfy the requirements, then mixture will be prepared for application.

Methods of mechanical ventilation. Mechanical ventilation in both groups was performed with the aid of a mechanical ventilator of our own construction (Registration No. FAP 20130166). Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood was maintained within the range of 35–40 mmHg. Ventilation in 1st group was done by CMV with the following settings: tidal volume (V_t) — 0.008 ml/kg, respiratory rate (f) — 60 per minute, relation of inspiratory and expiratory time (I:E) — 1:1, and fraction of inspired oxygen (FiO_2) — 100%. Animals in 2nd group were intubated by a catheter with diameter of 0.2 mm and connected to the humidified respirator. Ventilation was carried out with the following settings: tidal volume (V_t) — 0.002 ml/kg, respiratory rate (f) — 100–120 per minute, relation of inspiratory and expiratory time (I:E) — 1:1, and fraction of inspired oxygen (FiO_2) — 100%.

After the presence of ARDS was confirmed in both groups, PEEP of 5 cm H_2O was applied followed by PEEP of 10 cm H_2O . To make PEEP we took a filled with water beaker 20 cm high and put it on the table at the same level with the rat. Then a tube from the expiratory port of breathing circuit was dipped into 5 cm to make PEEP of 5 cm (Fig. 1).

During the experiment there were 4 stages:

1. Baseline values after all preparations were ready;
2. The stage at which ARDS is confirmed;
3. The stage after PEEP of 5 cm H_2O was applied;
4. The stage after PEEP of 10 cm H_2O was applied.

In each group blood gases analysis of arterial and venous blood was conducted. In addition the following parameters were

Таблица 1. Экспериментальные модели острого повреждения легких
Table 1. Experimental models of acute lung injury

| Model | Which feature of ARDS is represented | Difference from ARDS in human | Technical difficulties |
|---|---|--|--|
| Oleic acid | Acute phase and phase of reparation are histopathologically and physiologically similar to ARDS | Similar to ARDS in human that develops due to fat embolism. Does not reflect the pathology of septic ARDS | Well performed model. Oleic acid must be intravenously administered, which may be difficult in small animals |
| Lipopolysaccharide (LPS) | Inflammation with neutrophils and increase in intrapulmonary cytokines | Changes in alveolar-capillary permeability are not apparent | Well performed experiment |
| Aspiration with acid | Breach of alveolar and capillary barrier with infiltration of neutrophils | In humans aspiration occurs with gastric content, not with pure acid | Well performed experiment. Small gap between damaging and non-damaging doses |
| High fraction of oxygen in inspired air | Acute phase of epithelial injury is replaced by proliferation of alveolar cells type II and fibrosis | In human application of 100% oxygen does not result in injury; implication of hyperoxia in pathogenesis of ARDS is not known | Well performed experiment. Needs special equipment to support and monitor desired gas composition |
| Bleomycin | Acute inflammatory injury followed by reversal fibrosis | Hyaline membranes do not form in human ARDS. Physiological similarity is not observed | Well performed experiment |
| Pulmonary ischemia-reperfusion | Increase in pulmonary vessel permeability, infiltration with polymorphous nuclear neutrophils | Hemorrhagic injuries | Needs complicated surgery |
| Ischemia-reperfusion of other organs | Increase in permeability of microvessels and sequestration of polymorphous nuclear neutrophils in lungs | Inflammatory component is limited only to interstitial tissue | Needs surgical intervention |
| Intravenous administration of bacteria | Interstitial edema, sequestration of polymorphous nuclear neutrophils | Minimal apparent neutrophilic alveolitis. Hyaline membranes do not form | Choice of bacteria is important |
| Intrapulmonary administration of bacteria | Increase in permeability of vessels, interstitial edema, neutrophilic alveolitis | Culture isolation in the peak of ARDS is rare in human | Choice of bacteria is important |
| Ligation and puncture of caecum | Increase in permeability of vessels, neutrophilic alveolitis | Formation of hyaline membranes is minimal | Needs surgical intervention |

Note (примечание). Model — модель; Which feature of ARDS is represented — какие особенности ОРДС отражает; difference from ARDS in human — отличия от ОРДС человека; technical difficulties — технические сложности; oleic acid — олеиновая кислота; acute phase and phase of reparation are histopathologically and physiologically similar to ARDS — острая фаза и фаза репарации гистопатологически и физиологически схожа с ОРДС; similar to ARDS in human that develops due to fat embolism, does not reflect the pathology of septic ARDS — имеет сходство только с ОРДС человека, вызванным жировой эмболией, не отражает патологию септического ОРДС; well performed model, oleic acid must be intravenously administered, which may be difficult in small animals — хорошо воспроизводимая модель, требуется внутривенное введение олеиновой кислоты, что может быть сложно у мелких животных; LPS — липополисахарид; inflammation with neutrophils and increase in intrapulmonary cytokines — нейтрофильное воспаление с увеличением количества внутрилегочных цитокинов; changes in alveolar-capillary permeability are not apparent — изменения альвеолярно-капиллярной проницаемости невелики; well performed experiment — эксперимент хорошо воспроизводим; Aspiration with acid — аспирация кислоты; breach of alveolar and capillary barrier with infiltration of neutrophils — нарушение альвеолярного и капиллярного барьера с нейтрофильной инфильтрацией; in humans aspiration occurs with gastric content, not with pure acid — у человека происходит аспирация желудочного содержимого, а не чистой кислоты; well performed experiment. Small gap between damaging and non-damaging doses — эксперимент хорошо воспроизводим. Небольшой интервал между повреждающей и неповреждающей дозой; High fraction of oxygen in inspired air — повышенное содержание кислорода в воздухе; acute phase of epithelial injury is replaced by proliferation of alveolar cells type II and fibrosis — острая фаза эпителиального повреждения сменяется пролиферацией альвеолоцитов II типа и фиброзом; in human application of 100% oxygen does not result in injury; implication of hyperoxia in pathogenesis of ARDS is not known — у человека применение 100% кислорода в легких не вызывает повреждения; вовлечена ли гипероксия в патогенез ОРДС не ясно; well performed experiment. Needs special equipment to support and monitor desired gas composition — хорошая воспроизводимость эксперимента. Требуется специальное оборудование для обеспечения и мониторинга желаемого газового состава; Bleomycin — блеомицин; acute inflammatory injury followed by reversal fibrosis — острое воспалительное повреждение с последующим обратимым фиброзом; hyaline membranes do not form in human ARDS. Physiological similarity is not observed — у человека при ОРДС не формируются гиалиновые мембраны. Физиопатологическое сходство не установлено; well performed experiment — хорошая воспроизводимость; Pulmonary ischemia-reperfusion — легочная ишемия-реперфузия; increase in pulmonary vessel permeability, infiltration with polymorphous nuclear neutrophils — увеличение проницаемости сосудов легких, инфильтрация полиморфно-ядерными нейтрофилами; hemorrhagic injuries — геморрагические повреждения; needs complicated surgery — требуется сложная хирургическая операция; Ischemia-reperfusion of other organs — ишемия-реперфузия других органов; increase in permeability of microvessels and sequestration of polymorphous nuclear neutrophils in lungs — увеличенная проницаемость микрососудов и секвестрация полиморфно-ядерных нейтрофилов в легких; inflammatory component is limited only to interstitial tissue — воспалительный компонент ограничен интерстицием; needs surgical intervention — требуется хирургическое вмешательство; Intravenous administration of bacteria — внутривенное введение бактерий; interstitial edema, sequestration of polymorphous nuclear neutrophils — интерстициальный отек, секвестрация полиморфноядерных нейтрофилов; minimal apparent neutrophilic alveolitis. Hyaline membranes do not form — минимально выраженный нейтрофильный альвеолит. Гиалиновые мембраны не образуются; choice of bacteria is important — важное значение имеет выбор бактерий; Intrapulmonary administration of bacteria — внутрилегочное введение бактерий; increase in permeability of vessels, interstitial edema, neutrophilic alveolitis — увеличение проницаемости сосудов, интерстициальный отек, нейтрофильный альвеолит; culture isolation in the peak of ARDS is rare in human — высевание культуры в дебюте ОРДС у человека встречается редко; choice of bacteria is important — важное значение имеет выбор бактерий; Ligation and puncture of caecum — лигирование и пункция слепой кишки; increase in permeability of vessels, neutrophilic alveolitis — увеличение проницаемости сосудов, нейтрофильный альвеолит; formation of hyaline membranes is minimal — формирование гиалиновых мембран минимально; needs surgical intervention — необходимо хирургическое вмешательство.

В ходе эксперимента были отмечены четыре основных момента:

1. исходные значения, когда подготовка была закончена;
2. момент, когда ОРДС был подтвержден;
3. момент, когда было применено ПДКВ 5 см вод. ст.;
4. момент, когда было применено ПДКВ 10 см вод. ст.

В каждой группе проводили анализ кислотно-основного состояния (КОС) артериальной и смешанной венозной крови. Измеряли: частоту сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (САД), ректальную температуру, данные пульсоксиметрии и пиковое давление в дыхательных путях (Paw), был вычислен альвеолярно-артериальный градиент по кислороду (AaDO₂).

Статистика. Все результаты были составлены как среднее значение ± стандартная ошибка, и были рассмотрены как статистически значимые при $p < 0,05$ (коэффициент Стьюдента).

Результаты и обсуждение

Вес крыс группам не отличался (200–300 г). Исходные данные: артериальное давление (АД), SpO₂, ЧСС и напряжение кислорода в артериальной крови (PaO₂) после подготовки к эксперименту не различались между группами. AaDO₂ увеличилась в обеих группах после повреждения легких, и уменьшилась после применения ПДКВ. Статистически значимых различий между двумя группами по этому параметру не отмечали (табл. 2).

После формирования ОРДС легких, в первой (1) группе, PaO₂ вначале снизилось до $114,2 \pm 33,9$ мм рт. ст., а после применения ПДКВ 5 см вод. ст. и 10 см вод. ст. PaO₂ увеличилось до $318 \pm 23,7$ мм рт. ст. и $396,6 \pm 24,2$ мм рт. ст., соответственно (рис. 2).

Аналогично вышеуказанному, после повреждения легких во 2 группе, PaO₂ вначале снизилось до $125,7 \pm 32,3$ но после применения ПДКВ 5 см вод. ст. и 10 см вод. ст., PaO₂ увеличилось до $307,3 \pm 48,2$ мм рт. ст. и $384,6 \pm 34,7$ мм рт. ст., соответственно. Отмечали значительную разницу между значениями PaO₂ после повреждения легких в сравнении с исходными в обеих группах, и хотя значения PaO₂ увеличились значительно в обеих группах после применения ПДКВ, значимых различий между группами не было.

Значительных изменений уровня PaCO₂ 1 группе не было. Во 2 группе, уровень PaCO₂ снизился после применения ПДКВ = 5 см вод. ст., и еще более уменьшился после применения ПДКВ = 10 см вод. ст. Значения PaCO₂ во 2-ой группе были ниже, чем в 1-й на всех этапах эксперимента (рис. 3).

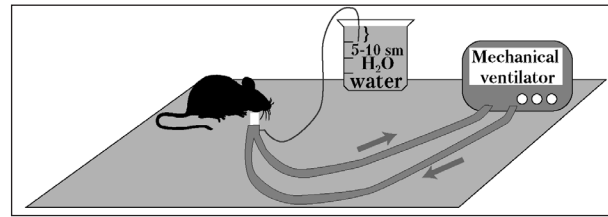


Рис. 1. Схематичное изображение подачи высокочастотной искусственной струйной вентиляции легких с применением положительного давления к концу выдоха 5–10 см вод. ст.
Fig. 1. Application of positive end-expiratory (PEEP) in rats.

Note (примечание): water – вода; mechanical ventilator – аппарат искусственной вентиляции легких.

monitored: heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), rectal temperature, SpO₂, peak pressure in airways (Paw), and alveolar-arterial gradient (AaDO₂) was calculated.

Statistics. All results were given as mean value ± standard error, and considered as statistically significant when p value was < 0.05 (Student's coefficient).

Results and Discussion

There was no significant difference in the weight of rats in both groups (200–300 g). After preparation baseline values of arterial blood pressure (BP), SpO₂, HR, PaO₂ did not differ between both groups. After lung injury alveolar-arterial gradient of oxygen (AaDO₂) increased and it decreased after application of PEEP. There was no statistically significant differences between both groups by this parameter (Table 2).

After ARDS modeling, PaO₂ in Group 1 decreased up to 114.2 ± 33.9 mm Hg, and after application of PEEP of 5 cm H₂O and 10 cm H₂O, it increased up to 318 ± 23.7 mm Hg and 396.6 ± 24.2 mm Hg, respectively (Fig. 2).

Similarly to the above, PaO₂ Group 2 fell up to 125.7 ± 32.3 after lung injury, and rose up to 307.3 ± 48.2 mmHg and 384.6 ± 34.7 mmHg after application of PEEP of 5 cm H₂O and 10 cmH₂O, respectively. There was significant difference between PaO₂ at baseline and after lung injury. And although PaO₂ increased significantly in both groups after application of PEEP, there was no big difference in both groups.

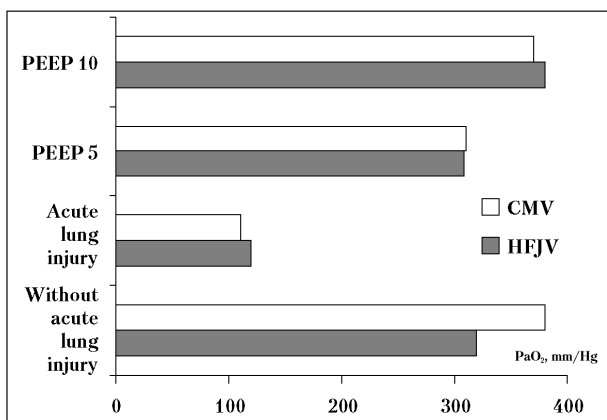
As for PaCO₂, in 1st group it did not change significantly during the whole experiment. But in 2nd group PaCO₂ decreased after application of PEEP of 5 cm H₂O, and became more less with PEEP of 10 cm H₂O. So during

Таблица 2. Респираторные показатели в исследуемых группах на этапах эксперимента

Table 2. Respiratory measurements in both groups

| Measurements | Ventilation mode | Without acute injury | ARDS | PEEP 5 cmH ₂ O | PEEP 10 cmH ₂ O |
|---------------------------|------------------|----------------------|-------------|---------------------------|----------------------------|
| PaO ₂ , mm Hg | CMV | 376±19.7 | 114.2±33.9* | 318±23.7* | 396.6±24.2* |
| | HFJV | 320±48.4 | 125.7±32.3* | 307.2±48.2* | 384.6±34.7* |
| PaCO ₂ , mm Hg | CMV | 37.1±4.7 | 42.8±3.9 | 35.1±2.9 | 36.2±3.5 |
| | HFJV | 14.9±4.4* | 21.2±3.4* | 15±2.4* | 10.9±1* |
| AaDO ₂ | CMV | 297.7±18 | 558±3.6 | 351.2±25.2 | 271.1±24.6 |
| | HFJV | 298.2±23.1 | 534.7±38.6 | 313.9±58.3 | 221.3±42.6 |
| SpO ₂ (%) | CMV | 100±0 | 99.4±0.9 | 100±0 | 100±0 |
| | HFJV | 100±0 | 98.6±1.7 | 99.7±0.9 | 99.8±0.5 |

Note (примечание). Measurements – показатели; Ventilation mode – режим вентиляции; Without acute injury – без повреждения легкого; ARDS – ОРДС; PEEP 5 cmH₂O – ПДКВ 5 см вод. ст.; PEEP 10 cmH₂O – ПДКВ 10 см вод.ст.; PaO₂ – напряжение кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – напряжение углекислого газа в артериальной крови; AaDO₂ – альвеолярно-артериальный градиент по кислороду; SpO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; conventional mechanical ventilation (CMV) – традиционная ИВЛ; high frequency ventilation (HFJV) – высокочастотная струйная вентиляция легких. * – $P < 0.05$ среднее значение в сравнении с группой без повреждения легких, с ОРДС, с ПДКВ 5 см рт. ст. и ПДКВ 10 см рт. ст.

Рис. 2. Разница PaO₂ в группах.Fig. 2. PaO₂ in groups.

Note (примечание): Here and in fig. 3 (здесь и на рис. 3): conventional mechanical ventilation (CMV) – традиционная искусственная вентиляция легких; high frequency ventilation (HFJV) – высокочастотная струйная вентиляция легких; positive end-expiratory (PEEP 5 (10) – положительное давление в конце выдоха (ПДКВ 5 или 10 см вод. ст.); acute lung injury – острое повреждение легких; without acute lung injury – без острого повреждения легких; PaO₂ – парциальное давление кислорода в крови.

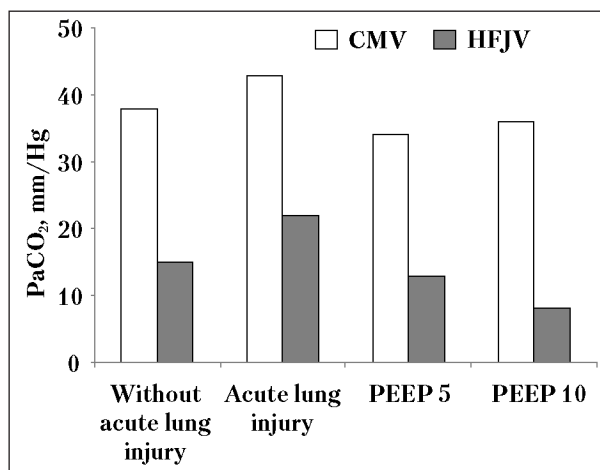
AaDO₂ увеличилась в обеих группах после повреждения легких, и уменьшилась после применения ПДКВ, хотя статистически значимых различий между двумя группами по этому параметру не отмечалось (табл. 2).

После моделирования ОРДС PaO₂ было низкое, но повысилось после применения ПДКВ в обеих группах. Артериальное давление в обеих группах снизилось после применения ПДКВ = 10 см вод. ст.

Лечение ОРДС направлено на улучшение оксигенации, а также на предупреждение дальнейшего повреждения легких. Выбор респираторной поддержки для пациентов с ОРДС требует правильного и обоснованного подбора такого режима ИВЛ, который имеет наименьшие осложнения, обеспечивает адекватное поступление кислорода, а также элиминацию углекислого газа [25, 27].

Проведение ТИВЛ при ОРДС сопряжено с высоким давлением вдоха, средним давлением в дыхательных путях, подавлением активности сурфактанта и риском респираторно-ассоциированного повреждения легких. ТИВЛ у больных с ОРДС имеет такие проблемы, как высокая инспираторная емкость и давление, высокое среднее давление в дыхательных путях, подавление активности сурфактанта и вероятность механического повреждения от респиратора [12]. Использование допустимой гиперкапнии с сопутствующим контролируемым дыхательным ацидозом или обратного соотношения времени вдоха и выдоха, предотвращает высокие уровни инспираторного давления и чрезмерное растяжение легких, но критикуется рядом авторов [20]. По этой причине рекомендуется использовать ВЧВ с целью уменьшения ИВЛ-ассоциированного повреждения легких [22].

Преимущество ВЧВ у пациентов с ОРДС заключается в том, что турбулентный поток обеспечивает непрерывную вентиляцию альвеол и открытие ранее закрытых дыхательных путей. Это приводит к уменьшению внутрилегочного шунта и увеличению функционального остаточного объема легких [22].

Рис. 3. Разница PaCO₂ в группах.Fig. 3. PaCO₂ in groups.

Note (примечание): Without lung injury – без повреждения; with ARDS – с ОРДС; PEEP of 5 cm H₂O – с ПДКВ 5 см вод. ст.; PEEP of 10 cm H₂O – ПДКВ 10 см вод. ст.; CMV – традиционная искусственная вентиляция легких; HFJV – высокочастотная струйная вентиляция легких; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в крови.

the whole experiment PaCO₂ in 2nd group was lower than that in 1st group (Fig. 3).

The research included ARDS modeling by administration of aut thromboplastin. Gas exchange, oxygenation and hemodynamic stability during application of PEEP in HFV were compared to that in CMV. Although PaO₂ was low after ARDS was modeled, it obviously increased after application of PEEP in both groups. Blood pressure did not change in both groups after application of PEEP of 5 cm H₂O, but it decreased after PEEP was raised to 10 cm H₂O.

Modern treatment of ARDS is aimed at oxygenation improvement and prevention of further lung injury. Choice of respiratory support for patients with ARDS demands correct and valid selection of ventilation mode that has less complications, supports adequate oxygen supply and elimination of carbon dioxide [25, 27]. CMV in patients with ARDS may cause problems such as high inspiratory volume and high pressure, high mean pressure in airways, decrease in surfactant activity and possibility of ventilator-associated mechanical injury [12]. Several methods of mechanical ventilation should be chosen to protect lungs, and permissive hypercarbia with associated controlled respiratory acidosis or reverse relation of inspiratory and expiratory time might be employed. Besides, we can prevent high values of maximal inspiratory pressure and excessive expansion of the lungs, but there is contradiction as to these effects [20]. Therefore, some authors recommend using HFV to decrease ventilation-associated injury of the lungs [22].

Significant advantage of HFV in patients with ARDS is that high frequency impulses result in turbulent flow, continuous ventilation of alveoli and opening of closed airways. These all lead to relative stable pulmonary capacity, prevention of uneven alveolar expansion and atelectasis, decrease in pulmonary shunt and increase in oxygenation with low inspiratory pressure [22]. HFV is the effective approach to the complex intensive care of ARDS, and in this situation immune response to lung injury changes and fluctuations in pressure are minimal while hemodynamic stability is maintained.

In HFV gas exchange depends on the flow rate, mechanical features of ventilator, catheter size, forcing pres-

Acute Lung Injury

При ВЧС ИВЛ газообмен зависит от скорости воздушной струи, диаметра и длины катетера, давления вдоха, частоты дыхания, соотношения I:E и уровня ПДКВ [21]. Применение ПДКВ увеличивает функциональный остаточный объем и открывает «закрытые» альвеолы [17].

При этом, эффектами ПДКВ являются: повышение внутригрудного давления, уменьшение венозного возврата к сердцу, и в итоге — снижение минутного объема и гипотензия. Кроме того, эти эффекты наиболее выражены у больных с гиповолемией [13]. Отмечали падение артериального давления во 2-й группе с применением ПДКВ = 5 см вод. ст. после моделирования ОРДС. Применение ПДКВ = 10 см вод. ст. привело к падению артериального давления в обеих группах. ВЧВ вызывает меньшее изменение внутригрудного давления, чем ТИВЛ [24]. Однако, в нашем исследовании животные 2-й группы имели в среднем меньшее артериальное давление, чем в 1-й группе. Мы объясняем это наблюдение формированием ауто-ПДКВ при проведении ВЧС ИВЛ [19].

Заключение

Применение ПДКВ у крыс с ОРДС эффективно улучшает оксигенацию крови, как при ВЧС ИВЛ, так и при ТИВЛ. ПДКВ = 5 см вод. ст. улучшает оксигенацию крови без значительного падения артериального давления. Использование ПДКВ низкого уровня более эффективно улучшает газообмен, чем ПДКВ высокого уровня при лечении гипоксемии.

Литература

1. Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н. Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-13>
2. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>
3. Марченко Ю.В., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н. Эволюция диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе новейших медицинских технологий. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 22–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-22>
4. Мороз В.В., Власенко А.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Оптимизация ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным прямыми и непрямыми повреждающими факторами. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-5>
5. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2 (7511): 319–323. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7). PMID: 4143721
6. Акалаев Р.Н., Сабиров Д.М., Шарипова В.Х., Россталная А.Л. Высокочастотная вентиляция легких: новое — это хорошо забытое старое. *Вестн. экстренной медицины*. 2013; 4: 100–106.
7. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., Lamy M., Legall J.R., Morris A., Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (3 Pt 1): 818–824. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.149.3.7509706>. PMID: 7509706
8. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1334–1349. PMID: 10793167
9. Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 294–323. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.157.1.9604014>. PMID: 9445314
10. Неверин В.К., Власенко А.В., Остапченко Д.А., Радаев С.Б., Галушко С.В., Арапова О.А., Митрохин А.А. Оптимизация параметров ИВЛ у больных с синдромом острого паренхиматозного повреждения легких. *Анестезиология и реаниматология*. 1999; 1: 18–23. PMID: 10199039
11. Brower R.G., Ware L.B., Berthiaume Y., Matthay M.A. Treatment of ARDS. *Chest*. 2001; 120 (4): 1347–1367. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.4.1347>. PMID: 11591581

sure, respiratory rate, I:E relation and PEEP [21]. Out of these parameters PEEP is used to improve oxygenation in case of respiratory failure. In patients with ARDS application of PEEP improves pulmonary shunt (despite of clinical contradiction), helps respiratory muscles decreasing the work for breathing, increases functional residual capacity and opens closed alveoli to raise oxygenation [17]. In addition, PEEP reduces surfactant loss and prevents pulmonary collapse.

Besides, side effects of PEEP are the increase in intrathoracic pressure, decrease in venous return into the heart, disturbance of cardiac filling and as a result, reduction in cardiac output and hypotension. Furthermore, these side effects are more severe in patients with hypovolemia [13]. Actually, we showed the decrease in arterial blood pressure in group 2 with application of PEEP of 5 cm H₂O after ARDS. Moreover, when PEEP of 10 cm H₂O was applied, both groups had obvious drop in arterial pressure, which indicated that high values of PEEP reduced arterial pressure much more. In addition, HFV resulted in less changing the intrathoracic pressure compared to CMV, which in turn should maintain hemodynamic stability [24]. However, we could not reveal such effect in our research and in patients of group 2 there was less arterial blood pressure than in patients of group 1. We explain this observation increased forcing pressure in patients from group 2, and rise in expiratory pulmonary volume with application of HFV possess similar effects on arterial blood pressure as PEEP [19].

Conclusion

Application of PEEP in rats with ARDS effectively improved oxygenation in both HFV and CMV. Moreover, because PEEP of 5 cm H₂O improved oxygenation without significant drop in arterial blood pressure, we suggested that the use of PEEP of low values enhanced gas exchange more effectively than that of high values in the treatment of hypoxemia in ARDS.

References

1. Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G., Bulatov N.N. Vybora sposoba optimizatsii PDKV u bolnykh s ostrym respiratornym distress-sindromom. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Choice of a procedure for optimizing positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (1): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-13>. [In Russ.]
2. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Patogenez ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 13–21. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-13>. [In Russ.]
3. Marchenkov Yu.V., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N. Evolyutsiya diagnostiki i lecheniya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Evolution of the diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome on the basis of up-to-date medical technologies. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 22–29. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-22>. [In Russ.]
4. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G. Optimizatsiya PDKV u bolnykh s ostrym respiratornym distress-sindromom, vyzvannym pryamymi i nepryamymi povrezhdayushchimi faktorami. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Optimization of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect damaging factors. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 5–13. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-3-5>. [In Russ.]
5. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2 (7511): 319–323. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7). PMID: 4143721
6. Akalaev R.N., Sabirov D.M., Sharipova V.Kh., Rosstalnaya A.L. Vysokochastotnaya ventilyatsiya legkikh: novoe — eto khorosho забытое старое. [High frequency ventilation: new is well forgotten old]. *Vestnik Ekstremoi Meditsiny*. 2013; 4: 100–106. [In Russ.]
7. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., Lamy M., Legall J.R., Morris A., Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (3 Pt 1): 818–824. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.149.3.7509706>. PMID: 7509706
8. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (18): 1334–1349. PMID: 10793167

12. Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (11): 1113–1120. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMct074213>. PMID: 17855672
13. Зислин Б.Д., Конторович М.Б., Чистяков А.В. Высокочастотная струйная искусственная вентиляция легких. Екатеринбург: Медицинская книга; 2010: 312.
14. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. М.: Медицина; 2004: 480.
15. Fan E, Stewart T.E. New modalities of mechanical ventilation: high-frequency oscillatory ventilation and airway pressure release ventilation. *Clin. Chest Med.* 2006; 27 (4): 615–625. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2006.06.008>. PMID: 17085250
16. Акалаев Р.Н., Абдикимов А.Н., Махмудов М.А., Красненкова М.Б., Шарипова В.Х., Россталная А.Л., Барашкин И.Н. Первый опыт применения высокочастотной вентиляции легких во время оперативного вмешательства по поводу злокачественного новообразования трахеи. *Вестн. экстренной медицины.* 2010; 4: 68–70.
17. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений (часть 2). *Вестн. интенс. терапии.* 2001; 1: 9–14.
18. Сабиров Д.М., Акалаев Р.Н., Красненкова М.Б., Россталная А.Л., Дадаев Х.Х. Изменения церебральной гемодинамики при различных способах респираторной поддержки у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Мат.-лы науч.-практ. конф. «Хроническая цереброваскулярная недостаточность». Ташкент; 2010: 176–177.
19. Хаджибаев А.М., Сабиров Д.М., Акалаев Р.Н., Махкамов К.Э., Красненкова М.Б., Россталная А.Л., Дадаев Х.Х. Изменения мозговой гемодинамики при высокочастотной вентиляции у пациентов с тяжелой мозговой травмой. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (3): 75.
20. Delong P, Murray J.A., Cook C.K. Mechanical ventilation in the management of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Dial.* 2006; 19 (6): 517–524. PMID: 17150053
21. Wheeler A.P, Bernard G.R. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet.* 2007; 369 (9572): 1553–1564. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60604-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60604-7). PMID: 17482987
22. Abe K, Oka J, Takahashi H, Funatsu T, Fukuda H, Miyamoto Y. Effect of high-frequency jet ventilation on oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing thoracic aneurysm surgery. *J. Anesth.* 2006; 20 (1): 1–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0352-y>. PMID: 16421668
23. Acosta P, Santisbon E, Varon J. The use of positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 2007; 23 (2): 251–261. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2006.12.012>. PMID: 17368169
24. Rouby J.J., Lu Q., Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (8): 1182–1186. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.8.2105122>. PMID: 11956065
25. Голубев А.М., Мороз В.В., Мещеряков Г.Н., Лысенко Д.В. Патогенез и морфология острого повреждения легких. *Общая реаниматология.* 2005; 1 (5): 5–12. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-5-5-12>
26. Голубев А.М., Сундуков Д.В. Последовательность и сроки развития морфологических признаков острого повреждения легких при черепно-мозговой и сочетанной травме. Мат.-лы симпозиума «Патогенез и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний». Москва, 14–15 октября 2003 г. М.; 2003: 26–29.
27. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология.* 2006; 2 (4): 5–7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-4-5-7>
28. Huh I.Y., Jo M.S., Choi I.C. The effect of high frequency jet ventilation with partial liquid ventilation in saline lavaged lung injury in the rabbit. *Korean J. Anesthesiol.* 2004; 46: 96–108.
9. Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (1): 294–323. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9604014>. PMID: 9445314
10. Neverin V.K., Vlasenko A.V., Ostapchenko D.A., Radaev S.B., Galushko S.V., Arapova O.A., Mitrokhin A.A. Оптимизация параметров IVL у больных с синдромом острого parenхиматозного повреждения легких. [Optimization of artificial respiration parameters in patients with acute pulmonary parenchymal damage syndrome]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 1999; 1: 18–23. PMID: 10199039. [In Russ.]
11. Brower R.G., Ware L.B., Berthiaume Y., Matthay M.A. Treatment of ARDS. *Chest.* 2001; 120 (4): 1347–1367. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.4.1347>. PMID: 11591581
12. Malhotra A. Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (11): 1113–1120. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMct074213>. PMID: 17855672
13. Зислин Б.Д., Конторович М.Б., Чистяков А.В. Высокочастотная струйная искусственная вентиляция легких. [High-frequency jet ventilation]. Екатеринбург: Медицинская книга; 2010: 312. [In Russ.]
14. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. [Artificial and secondary ventilation]. Moscow: Meditsina Publishers; 2004: 480. [In Russ.]
15. Fan E, Stewart T.E. New modalities of mechanical ventilation: high-frequency oscillatory ventilation and airway pressure release ventilation. *Clin. Chest Med.* 2006; 27 (4): 615–625. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2006.06.008>. PMID: 17085250
16. Акалаев Р.Н., Абдикимов А.Н., Махмудов М.А., Красненкова М.Б., Шарипова В.Х., Россталная А.Л., Барашкин И.Н. Первый опыт применения высокочастотной вентиляции легких во время оперативного вмешательства по поводу злокачественного новообразования трахеи. [The first experience of using high-frequency artificial pulmonary ventilation during the operative intervention on the malignant tumour of the trachea]. *Vestnik Ekstremnoi Meditsiny.* 2010; 4: 68–70. [In Russ.]
17. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений (часть 2). [Acute respiratory distress syndrome in the light of present-day views (part 2)]. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2001; 1: 9–14. [In Russ.]
18. Сабиров Д.М., Акалаев Р.Н., Красненкова М.Б., Россталная А.Л., Дадаев Х.Х. Изменения теребральной гемодинамики при различных способах респираторной поддержки у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. [Changes in measurements of cerebral hemodynamics in various methods of respiratory support in patients with severe craniocerebral trauma. Proceedings of the scientific-practical conference «Chronic cerebrovascular failure»]. Tashkent; 2010: 176–177. [In Russ.]
19. Хаджибаев А.М., Сабиров Д.М., Акалаев Р.Н., Махкамов К.Э., Красненкова М.Б., Россталная А.Л., Дадаев Х.Х. Изменения мозговой гемодинамики при высокочастотной вентиляции у пациентов с тяжелой мозговой травмой. [Alterations of cerebral hemodynamic in high-frequency ventilation in patients with severe brain injury]. *General Reanimatology.* 2012; 8 (3): 75. [In Russ.]
20. Delong P, Murray J.A., Cook C.K. Mechanical ventilation in the management of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Dial.* 2006; 19 (6): 517–524. PMID: 17150053
21. Wheeler A.P, Bernard G.R. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet.* 2007; 369 (9572): 1553–1564. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60604-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60604-7). PMID: 17482987
22. Abe K, Oka J, Takahashi H, Funatsu T, Fukuda H, Miyamoto Y. Effect of high-frequency jet ventilation on oxygenation during one-lung ventilation in patients undergoing thoracic aneurysm surgery. *J. Anesth.* 2006; 20 (1): 1–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-005-0352-y>. PMID: 16421668
23. Acosta P, Santisbon E, Varon J. The use of positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation. *Crit. Care Clin.* 2007; 23 (2): 251–261. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2006.12.012>. PMID: 17368169
24. Rouby J.J., Lu Q., Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (8): 1182–1186. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.8.2105122>. PMID: 11956065
25. Голубев А.М., Мороз В.В., Мещеряков Г.Н., Лысенко Д.В. Патогенез и морфология острого повреждения легких. [Acute pulmonary lesion: pathogenesis and morphology]. *General Reanimatology.* 2005; 1 (5): 5–12. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2005-5-5-12>. [In Russ.]
26. Голубев А.М., Сундуков Д.В. Последовательность и сроки развития морфологических признаков острого повреждения легких при черепно-мозговой и сочетанной травме. [The sequence and time of development of the morphological signs of acute lung injury in brain and concomitant trauma. Proceedings of the symposium on the pathogenesis and pathological anatomy of critical, terminal, and postresuscitation states. Moscow, 14–15 October 2003]. Moscow; 2003: 26–29. [In Russ.]
27. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. [Principles in the diagnosis of early manifestations of acute lung lesion]. *General Reanimatology.* 2006; 2 (4): 5–7. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2006-4-5-7>. [In Russ.]
28. Huh I.Y., Jo M.S., Choi I.C. The effect of high frequency jet ventilation with partial liquid ventilation in saline lavaged lung injury in the rabbit. *Korean J. Anesthesiol.* 2004; 46: 96–108.

Поступила 21.03.14

Submitted 21.03.14