

ЭВОЛЮЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА НА ОСНОВЕ НОВЕЙШИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ю. В. Марченков^{1,2}, А. В. Власенко^{1,2}, В. В. Мороз¹, В. Н. Яковлев²

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы

Evolution of the Diagnosis and Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome on the Basis of Up-to-Date Medical Technologies

Yu. V. Marchenkov^{1,2}, A. V. Vlasenko^{1,2}, V. V. Moroz¹, V. N. Yakovlev²

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department

В статье обобщается 15-летний опыт фундаментальных исследований НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН по изучению морфологических, функциональных и клинических закономерностей развития острого респираторного дистресс-синдрома на основе новейших медицинских технологий. Разработанные и внедренные в клиническую практику новые научно обоснованные методы профилактики, диагностики и комплексного, дифференцированного лечения ОРДС позволяют сократить количество осложнений, продолжительность ИВЛ, длительность пребывания в отделении реаниматологии, летальность. *Ключевые слова:* острый респираторный дистресс-синдром, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского» РАМН.

The paper generalizes the 15 years' experience of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, in conducting fundamental studies of the morphological, functional, and clinical patterns of the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS), by using up-to-date medical technologies. The developed and clinically introduced new scientifically grounded methods for the prevention, diagnosis, and combination, differentiated treatment of ARDS could reduce the number of complications, the duration of mechanical ventilation, the length of stay in the intensive care unit, and mortality rates. *Key words:* acute respiratory distress syndrome, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences.

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) различного генеза остается одной из основных проблем современной медицины, с которой приходится сталкиваться врачам различных специальностей и прежде всего — реаниматологам. Наиболее тяжелые нарушения газообмена развиваются у больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), что ведет к гипоксическим повреждениям органов на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях и является причиной развития полиорганной недостаточности (ПОН) и летального исхода. Летальность этих больных составляет 50–74%. На 100000 населения в год в среднем регистрируется от 1,5 до 5 случаев ОДН, среди которых у 15–25% больных развивается ОРДС. Важным является факт, что ОРДС развивается при различных заболеваниях и критических состояниях, связанных как с непосредственным повреждением легких, так и при вторичном повреждении легких, поэтому данная проблема актуальна для различных медицинских специальностей.

За 15 лет в ФГБУ «НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского» РАМН (директор член-корреспондент РАМН, профессор В. В. Мороз) были выполнены фундаментальные научные исследования, которые определили приоритетные направления повышения эффективности диагностики и лечения больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Для этого в различных лечебно-профилактических учреждениях и лабораториях было обследовано более 3000 больных и пострадавших с различными заболеваниями и травмами, приведшими к развитию ОРДС.

В комплексном изучении данной проблемы был использован широкий спектр новейших диагностических технологий, в том числе нанотехнологий: иммуноферментные, биохимические, цитологические, гистологические и гистохимические методы, электронная и атомно-силовая микроскопия, генетические, иммунологические, а также методы инвазивного мониторинга показателей кардиогемодинамики, транспорта и потребления кислорода, состояния водных секторов организма и внесосудистой жидкости в легких, биомеханических характеристик легких, показателей газообмена, метаболизма, лучевые и сонографические методы диагностики.

Впервые были разработаны и запатентованы различные экспериментальные модели развития ОРДС, а

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Марченков Юрий Викторович (Marchenkov Yu. V.)
E-mail: marchenkov@yandex.ru

также способы и параметры респираторной поддержки как в условиях ИВЛ, так и в условиях сохраненного спонтанного дыхания больного. Принципиально важным моментом явилась ранняя диагностика ОРДС на стадии острого повреждения легких (ОПЛ). С целью профилактики и лечения ОРДС использован комплекс разработанных инновационных медицинских технологий с применением фармакологических, респираторных и не респираторных методов, направленных на коррекцию дыхательной, циркуляторной, гемической и тканевой гипоксии.

По классификации Г. А. Рябова, разработанной в 1988 году, ОРДС имеет 4 стадии, из которых первая и вторая, вследствие ограниченных диагностических возможностей, выявлялись только ретроспективно. И только в третьей стадии появляются явные признаки прогрессирующей дыхательной недостаточности и соответствующие рентгенографические изменения. В 1992 году американо-европейской согласительной конференцией были сформулированы рекомендации по этиологии, патогенезу и диагностическим критериям острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома. В соответствие с этими рекомендациями ОРДС характеризуется острым началом заболевания в виде нарастающей ОДН, многочисленными двусторонними очаговыми затемнениями легких на фронтальной рентгенограмме, тяжелым нарушением оксигенации артериальной крови: $PaO_2/FiO_2 < 300$ характерно для ОПЛ и $PaO_2/FiO_2 < 200$ характерно для ОРДС, при отсутствии признаков недостаточности левого желудочка сердца (давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) 18 мм рт. ст. Таким образом, согласно этим рекомендациям, единственным дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим разделить ОПЛ и ОРДС, является степень нарушения оксигенации крови в легких. Кроме того, вышеперечисленные критерии характеризуют только развернутые стадии развития ОРДС, что является причиной несвоевременной диагностики и часто — поздно начатой терапии.

При использовании новейших медицинских технологий была доказана ведущая роль накопления внесосудистой жидкости в легких (некардиогенного отека легких) (ELWI) в развитии ОРДС. Было показано, что нарастание внесосудистой жидкости в легких является характерным признаком на ранних стадиях ОПЛ — ОРДС, еще до развития тяжелой ОДН. Полученные результаты позволили предложить новую классификацию ОРДС, которая включает 3 стадии [1]:

- I стадия (обратимая) — стадия острого повреждения легких.
- II стадия — прогрессирующая дыхательная недостаточность.
- III стадия — исходы ОРДС: выздоровление с восстановлением структуры и функции легких; выздоровление с фиброзом и нарушением функций легких; летальный исход.

Предложенная классификация ОРДС базируется на информативных и объективных данных, позволяю-

щих в режиме реального времени оценивать его важнейшие признаки: содержание внесосудистой жидкости в легких, индекс оксигенации, нарушения кардиогемодинамики, клинические признаки острой дыхательной недостаточности. То есть имеется возможность постоянного контроля некардиогенного отека легких, как основного звена патогенеза ОРДС.

В развитии ОРДС приоритетная роль принадлежит повреждению эндотелия легочных капилляров, альвеолярного эпителия, структур аэрогематического барьера с последующим развитием тяжелой дыхательной гипоксии. С другой стороны, различные виды гипоксии (дыхательная, циркуляторная, гемическая, гистотоксическая), развивающиеся при критических состояниях и ОРДС, являются факторами, повреждающими различные морфологические структуры органов и тканей, в том числе и аэрогематический барьер. Таким образом, тяжелая дыхательная недостаточность, развивающаяся при манифестации ОРДС с одной стороны, является причиной, а с другой стороны — усугубляет уже имеющиеся гипоксические повреждения, в результате чего замыкается патологический круг.

С целью выяснения основных закономерностей развития начальной стадии ОПЛ—ОРДС был разработан и запатентован ряд экспериментальных моделей, в основе которых были тяжелые нарушения легочной микроциркуляции (введение тромбопластина в сосуды малого круга кровообращения), а также ИВЛ-индуцированное ОПЛ, аспирационные модели ОПЛ, ОПЛ вследствие ишемии и реперфузии.

При введении тромбопластина в яремную вену крыс мы выявили формирование тромбов в сосудах микроциркуляторного русла малого круга кровообращения. Через 1—3 часа после введения тромбопластина развивается периваскулярный отек, в альвеолах появляется отечная жидкость. Межальвеолярные перегородки утолщаются за счет инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами и макрофагами. В просветах бронхов содержится секрет, слущенные эпителиальные клетки, макрофаги. Обнаруживаются очаговые дистелектазы и ателектазы, чаще в тех участках, где бронхиолы находятся в спавшемся состоянии или их просветы заполнены секретом и слущенными эпителиальными клетками. Наряду с этим выявляются участки эмфиземы с истончением межальвеолярных перегородок. Обнаруживаются признаки повреждения эндотелия сосудов и эпителия бронхиол. В последующем морфологические изменения в легких прогрессируют. Кроме того, впервые изучена динамика параметров центральной гемодинамики и внесосудистой воды легких у больных с тяжелой сочетанной травмой и острой массивной кровопотерей на ранних стадиях процесса (от 6—8 до 24—48 часов) с использованием аппарата инвазивного мониторинга «Pulsion Picco Plus». Доказана связь раннего накопления внесосудистой воды легких со степенью выраженности гипотензии на догоспитальном этапе, а также с тяжестью острого повреждения легких. Определена совокупность ранних признаков острого повреждения легких [2].

Искусственная вентиляция легких является незаменимым методом лечения ОДН и временного протезирования функции внешнего дыхания. Однако, несмотря на возможности респираторных технологий, любой способ ИВЛ является нефизиологичным и ведет к развитию многочисленных легочных и внелегочных осложнений. Осложнения респираторной поддержки в большей степени проявляются при ее продолжительном применении и при тяжелых нарушениях газообмена, когда необходимо использование агрессивных параметров ИВЛ. Поэтому отрицательные эффекты респираторной поддержки часто превышают терапевтические эффекты и лимитируют возможность ее использования.

Так, при ИВЛ-индуцированном остром повреждении легких в эксперименте мы отмечаем развитие острой эмфиземы, расстройства микроциркуляции, клеточную реакцию (скопление лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов) на территории межальвеолярных перегородок, развитие интерстициального и альвеолярного отека, которые регистрируются уже через 2–3 часа от начала ИВЛ.

Аспирация желудочного содержимого является одним из важных этиологических факторов развития ОПЛ. По нашим данным, аспирационные острые повреждения легких при введении в просветы бронхов ацидопепсина характеризуются повреждением эпителия бронхиол и альвеол, развитием периваскулярного (через 1 час), а затем альвеолярного отека через 2–3 часа от начала эксперимента, полнокровием капилляров, периваскулярными кровоизлияниями, а также клеточной реакцией. При введении в просветы бронхов крыс крови через сутки от начала эксперимента отмечали развитие интерстициального и альвеолярного отека, клеточной реакции, скопления лейкоцитов в просветах бронхиол как проявления инфекционного процесса, поскольку кровь является хорошей средой для размножения бактерий.

Также установлены сроки и частота развития острого повреждения легких у больных с черепно-мозговой травмой, выявлена корреляция между повышением внесосудистой жидкости в легких и летальностью у данной категории больных. Использование в клинической практике транспульмональной термодилуции, способствующей эффективному выявлению ранних признаков острого повреждения легких, позволяет своевременно начать интенсивное лечение больных на обратимых стадиях заболевания, а также в достаточной степени прогнозировать исходы лечения [3].

По нашим данным, ОПЛ, обусловленное ишемическими и реперфузионными повреждениями, характеризуется развитием интерстициального отека через сутки после восстановления кровотока, а затем и альвеолярного отека, повреждением слизистой оболочки бронхиол, клеточной реакцией.

Результаты исследований показали, что в основе патогенеза ОРДС лежит повреждение микроциркуляторного русла легких и альвеолярного эпителия (включая аэрогематический барьер) эндогенными и экзоген-

ными факторами агрессии. Это ведет к нарушению микроциркуляции в легких, повышению проницаемости легочных капилляров, развитию некардиогенного отека легких. В последующем развивается неспецифическая воспалительная реакция в легких, прогрессирует отек, ателектазирование, нарушение проходимости бронхиол, изменение структуры легочной ткани. Указанные изменения являются причиной нарушения вентиляционно-перфузионных отношений, ухудшения газообмена в легких, нарастания гипоксемии, респираторной гипоксии, ухудшения биомеханики легких. Клинически это проявляется развитием и прогрессированием острой дыхательной недостаточности [4].

Одним из ведущих механизмов патогенеза ОРДС является увеличение внесосудистой жидкости в легких (EVLWI) вследствие повреждения аэрогематического барьера. Накопление внесосудистой жидкости в легких всегда ведет к ухудшению газообмена. Однако, учитывая сложные механизмы патогенеза ОРДС, повышение EVLWI не может быть использовано в качестве единственного диагностического признака ОРДС. Динамика показателей газообмена зависит от многих факторов, в том числе от формы ОРДС и стадии заболевания, сопутствующей патологии, особенностей морфологических изменений кардиореспираторной системы. Мы показали, что данные контроля EVLWI с использованием технологии RICCO+ могут быть использованы в качестве диагностического критерия ранних стадий ОРДС (ОПЛ) и показателей эффективности лечения ОРДС. В нашем исследовании у больных с прямым повреждением легких, развившимся в результате тупой травмы груди, аспирации желудочным содержимым, пневмонии, при манифестации ОРДС выявили достоверно более высокое содержание внесосудистой жидкости в легких (в среднем на 25–35%) по сравнению с больными группы, у которых ОРДС развивался на фоне сепсиса, после кровопотери, политравмы. У больных с прямым и непрямым острым повреждением легких выявили четкую обратную зависимость динамики индекса оксигенации от изменений объема внесосудистой жидкости в легких. При этом у больных с разными формами ОРДС в условиях ИВЛ эффективное снижение избыточного объема внесосудистой жидкости в легких и поддержание его в пределах нормальных значений сопровождалось достоверным улучшением показателей газообмена по сравнению с больными, у которых не удавалось поддерживать объем внесосудистой жидкости в легких в пределах нормальных значений. Наши исследования выявили более высокую корреляционно-регрессионную зависимость между содержанием внесосудистой жидкости в легких и динамикой индекса оксигенации у больных с прямым ОРДС по сравнению с больными с непрямым ОРДС [4, 5].

Важнейшую роль в определении исхода заболевания играет наличие или отсутствие нозокомиальных пневмоний (НПн), которые составляют 20% всех пневмоний (Пн) в отделениях реаниматологии. У 12–33% больных НПн осложняются ОРДС, что значительно ухудшает прогноз и повышает летальность до 80%. Диа-

гностика ОРДС при НПн имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение: лечение ОРДС принципиально отличается от лечения НПн. В НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН проведена работа, посвященная актуальной проблеме, — диагностике ранней стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и травмированных с ТСТ в критических состояниях. Впервые доказано, что новые технологии оценки степени выраженности отека легких — измерение индекса внесосудистой воды легких, в комплексе с другими диагностическими признаками острого респираторного дистресс-синдрома (индекс оксигенации, параметры центральной гемодинамики), позволяют у этих больных осуществить раннюю диагностику первой, обратимой стадии острого респираторного дистресс-синдрома.

Доказано, что стандартные диагностические признаки острого респираторного дистресс-синдрома — шкала Миггау, индекс оксигенации (ИО) и данные рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции — позволяют выявить поздние стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в критических состояниях.

Впервые получены данные о распространенности острого респираторного дистресс-синдрома первой и второй стадии и обусловленной им летальности при нозокомиальной пневмонии. Выявлена связь между наличием в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) полирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* и развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Разработан алгоритм диагностики и лечения первой, обратимой стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в критических состояниях [6].

Тем не менее патоморфоз пневмоний в зависимости от генеза изучен не достаточно. Изучение патоморфоза пневмоний, определение роли генетического полиморфизма в их возникновении актуально и предполагает исследование взаимосвязи аллельных вариантов генов-кандидатов с клиническими особенностями течения заболевания для понимания механизмов взаимодействия в процессе реализации наследственной информации. Впервые развитие пневмонии изучено с позиции взаимосвязи клинико-морфологических, молекулярных и генетических механизмов.

Выявлена ассоциация аллелей полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (*CYP1A1 T606G*, *GSTM1 Ins/Del*) и гена *ACE Ins/Del* с риском возникновения внебольничной пневмонии и ее течением. Впервые выявлена сопряженность гена биотрансформации ксенобиотиков *GSTP1 A313G* с риском возникновения нозокомиальной пневмонии у больных с перитонитом, тяжелой сочетанной травмой и гнойно-воспалительными заболеваниями различной локализации.

Проведенное исследование показало, что для более эффективного лечения больных пневмонией различного генеза следует использовать новые технологии — микро-генетические исследования. Полученные результаты исследования могут быть положены в основу разработки скрининговых программ по выявлению лиц с повышенным риском развития пневмонии.

Выявленные генотипы предрасположенности позволяют определить людей с высоким риском возникновения внебольничной и нозокомиальной пневмонии, а также осложненного течения заболевания, что способствует своевременной госпитализации больных, определению необходимого объема медицинской помощи. Объективно подтверждена высокая эффективность назначения антибактериальной терапии на основе результатов генотипирования по изученным генам. Это позволяет проводить лечение внебольничной пневмонии с учетом индивидуальных особенностей, что существенно снижает частоту развития осложнений, сокращает сроки госпитализации, уменьшает материальные и финансовые затраты лечебных учреждений.

Результаты исследования показали ассоциацию инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ACE* с исходом при развитии критических состояний (острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, полиорганная недостаточность) у больных внебольничной и нозокомиальной пневмонией [7].

Достижения новейших респираторных технологий позволяют эффективно корректировать нарушения газообмена у многих больных с ОПЛ при использовании неинвазивных методов вентиляции, которые позволяют эффективно лечить больных с ОПЛ без интубации трахеи и инвазивной ИВЛ. С целью изучения клинической эффективности применения неинвазивной масочной вентиляции (НМВЛ) у больных с гипоксемической ОДН на фоне множественных переломов ребер и контузии легких нами были обследованы больные с изолированной или сочетанной травмой грудной клетки, осложнившейся ОРДС.

В процессе проведения НМВЛ отмечалось улучшение функции легких и разрешение ОДН у большей части больных с контузией легких и ОРДС. Было доказано, что такой положительный эффект объясняется физиологическим влиянием вентиляции с положительным давлением: происходит рекрутирование неаэрируемых альвеол, уменьшение зон микроателектазирования, в результате чего повышается функциональная остаточная емкость, улучшаются вентиляционно-перфузионные отношения, снижается величина легочного шунтирования, растет податливость легких, снижается работа дыхательных мышц. НМВЛ может также обеспечивать стабилизацию терминальных дыхательных путей, превышая критическое давление закрытия. Применение НМВЛ позволило добиться коррекции дыхательных нарушений у больных с декомпенсированной дыхательной недостаточностью, причиной которой был ушиб легких. У 67,7% больных применение НМВЛ позволило избежать эндотрахеальной интубации и тради-

ционной ИВЛ, а следовательно, связанных с ними осложнений. Уменьшение числа осложнений, сокращение пребывания в ОР и упрощение лечения этих больных позволило снизить летальность. Выявленные прогностические критерии успешности НМВЛ позволили определить дополнительные противопоказания к этому методу лечения у больных с ТТГ и ОРДС, а также критерии отбора больных — кандидатов для проведения масочной вентиляции. Полученные данные позволили проводить целенаправленную, рациональную терапию ОРДС у пострадавших с закрытой травмой грудной клетки различного генеза.

Исходя из данных динамики газового состава крови и анализа временных сроков несостоятельности НМВЛ, выявлены так называемые «критические» периоды в проведении НМВЛ — сразу после наложения маски и в течение 4–12-го часа ее проведения. При неэффективности масочной вентиляции больные должны быть интубированы и переведены на контролируемую ИВЛ. На основании результатов исследования были разработаны практические рекомендации применения НМВЛ у больных с тупой травмой груди и ОРДС [8].

Так как на второй стадии ОРДС ведущими факторами, определяющими тяжесть состояния больного, являются тяжелые нарушения газообмена в легких и выраженная гипоксемия, то основные терапевтические мероприятия должны быть направлены на протезирование функции внешнего дыхания и поддержание оксигенирующей функции легких.

В нашем исследовании выполнение приема МА («мобилизации альвеол») «открытия легких» у больных с ОРДС различного генеза приводило к существенному увеличению индекса оксигенации (в среднем на 33,8%), торакопульмональной податливости (в среднем на 16,1%), транспорта кислорода (в среднем на 18,4%), снижению фракции внутрилегочного венозного примешивания (в среднем на 22,8%). Однако в дальнейшем, через 3–4 часа после выполнения приема «открытия легких» показатели биомеханики и газообмена в легких начинали ухудшаться и через 4–6 часов после выполнения приема «открытия легких» практически у всех больных показатели газообмена возвращались к исходным значениям. Таким образом, средняя продолжительность эффективного улучшения газообмена (продолжительность достоверного повышения индекса оксигенации исходных значений) у больных составила 2–3 часа. Это потребовало повторного выполнения приема «открытия легких». Было доказано, что регулярное применение приема «открытия легких» способствует не только активному вовлечению альвеол в газообмен, но и оказывает стабилизирующее влияние на ранее коллабированные зоны легких, предотвращая повторный коллапс — «дерекрутмент» альвеол. Результаты исследования показали, что систематическое, 4–6 раз в сутки, применение приема «открытия легких» у больных с ОРДС привело к сокращению у них продолжительности респираторной поддержки по сравнению с

контрольной группой в среднем на 6,2 суток, уменьшению гнойно-септических осложнений в среднем на 16,7%, сокращению времени пребывания в ОР в среднем на 9,6 суток.

Среди больных с ОРДС вследствие тупой травмы груди большую часть составляют больные с сопутствующим пневмотораксом, что значительно усложняет лечение и ограничивает возможности применения респираторной поддержки. С целью улучшения результатов лечения больных с тупой травмой груди, ОРДС и сопутствующим пневмотораксом мы обследовали больных, у которых использовали различные виды респираторной поддержки (вентиляция легких с двумя фазами положительного давления в дыхательных путях (ВІРАР) и синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция легких (SIMV) и прием «мобилизации альвеол» (МА).

У обследованных больных в условиях ВІРАР пиковое давление для обеспечения одинакового дыхательного объема было достоверно ниже, чем при SIMV. По нашим данным, регуляция инспираторного давления в дыхательных путях и возможность спонтанного дыхания в любую фазу дыхательного цикла при ВІРАР позволяет контролировать Рпик в альвеолах, уменьшая сброс воздуха через плевральные дренажи, и способствует более быстрой герметизации легких, что позволило в ранние сроки развития ОРДС проводить «мобилизацию альвеол». В нашем исследовании у всех больных после купирования пневмоторакса и выполнения приема «мобилизации альвеол» отмечали достоверное увеличение оксигенации артериальной крови, торакопульмональной податливости, снижение шунтирования. Было доказано, что проведение приема «мобилизации альвеол» у этих больных улучшает респираторные и гемодинамические показатели, однако выраженность его эффекта неодинакова у разных больных. Чем раньше происходит герметизация легких у больных с ОРДС и пневмотораксом, и чем раньше применяется МА, тем лучше результат по качеству и длительности эффекта от его проведения. При ВІРАР для обеспечения адекватного газообмена в легких и вентиляции МА применяли 2–4 раза в сутки, при SIMV для сохранения позитивного эффекта требовалось более частое применение МА — 3–7 раз в сутки. В результате проведенной работы установлено, что применение ВІРАР по сравнению с традиционной вентиляцией легких приводит к лучшей адаптации больного к респиратору, ограничению применения миорелаксантов и седативных средств и уменьшает отрицательное воздействие ИВЛ на гемодинамику. Показано, что использование ВІРАР по сравнению с SIMV у больных с ОРДС и сопутствующим пневмотораксом снижает время дренирования плевральной полости, что позволяет раньше использовать «мобилизацию альвеол». Доказано, что сочетание «мобилизации альвеол» и вентиляции в режиме ВІРАР ускоряет переход от тотальной респираторной поддержки к самостоятельному дыханию, максимальному снижению количества осложнений, длительности ИВЛ и ле-

тальности. Таким образом, результаты исследования позволили разработать принципиально новый подход к лечению больных с ОРДС и сопутствующим пневмотораксом с применением ВІРАР и последующим максимально ранним использованием метода «мобилизации альвеол». На основании полученных результатов были разработаны практические рекомендации по лечению данного контингента больных [9].

Многочисленные данные о вреде высокого давления, генерируемого в легких на вдохе и неудовлетворенность возможностями традиционной ИВЛ, заставили нас провести собственные исследования по поиску общей стратегии ИВЛ и способов оптимизации параметров ИВЛ (МОД, ДО, P1p ср, ПДКВ, КИП) у больных с тяжелой ОДН. Впервые было проведено сравнительное исследование влияния параметров ИВЛ — среднего давления в легких, давления плато на вдохе, ПДКВ и продолжительности инспираторной паузы на качество газообмена в легких и транспорт O_2 у больных с ОРДС. Результаты исследования показали, что основным параметром, определяющим качество оксигенации крови в легких в процессе ИВЛ, является среднее давление, генерируемое в легких. Эти данные легли в основу последующих исследований по изучению способов коррекции гипоксемии в условиях контролируемой ИВЛ. Было доказано, что ПДКВ не является самостоятельным инструментом контроля оксигенации крови в легких, но всегда необходимо поддержание некоторого уровня ПДКВ для эффективно использования конечно-инспираторной паузы.

Доказано, что уровень ПДКВ, достаточный для поддержания на минимальном уровне разницы в концентрации CO_2 в артериальной крови и альвеолярной порции выдыхаемого газа (Pa-Pet- CO_2) плюс 1 см H_2O , может называться «оптимальным ПДКВ», так как в подавляющем большинстве случаев этот уровень ПДКВ эффективно обеспечивает оксигенацию крови и не угнетает гемодинамику.

Доказано, что регуляция параметров ИВЛ с целью коррекции гипоксемии у больных с ОРДС должна начинаться с подбора оптимального уровня ПДКВ при соотношении вдох/выдох не более 1/1. Удлинение КИП для улучшения качества оксигенации крови в легких и транспорта O_2 оправдано только в условиях оптимального ПДКВ.

Выявлено, что у больных с тяжелой ОДН увеличение инспираторной паузы более 30% от дыхательного цикла и инвертирование отношения вдох/выдох более 1,5/1 приводит к снижению оксигенации крови в легких и транспорта кислорода к тканям. На этой основе предложены критерии ограничения продолжительности инспираторной паузы в условиях ИВЛ, контролируемой по объему (ВЛКО).

Показаны преимущества вентиляции легких с контролем давления в легких (ВЛКД) над традиционной вентиляцией легких с контролем объема газа, переносимого в легкие (ВЛКО), у больных с ОРДС. Эти преимущества выражаются в более качественном и стабильном восстановлении легочной биомеханики и газо-

обмена в легких, а также в снижении промежуточной (12-суточной и 17-суточной) летальности [10].

В отделениях реанимации многие больные, нуждающиеся в ИВЛ, имеют асимметричный характер поражения легких: ушибы легкого, острая бактериальная пневмония, аспирационный пневмонит, ателектазы легкого и т. д. Неравномерность биомеханических свойств легких является дополнительной проблемой, затрудняющей респираторную помощь этим больным.

Методом выбора респираторной поддержки у больных с асимметричным повреждением легких является раздельная интубация бронхов и применение селективной ИВЛ. Однако данный метод требует интубации трахеи двупросветной трубкой и использования двух респираторов, что усложняет и увеличивает стоимость лечения. В то же время известно, что при ИВЛ в положении на боку у добровольцев со здоровыми легкими перфузия нижележащего легкого увеличивается, а торокально-пульмональная податливость и вентиляция снижаются. В вышележащем легком происходят прямо противоположные вентиляционно-перфузионные и биомеханические сдвиги. С целью проверки возможности терапевтического использования этого феномена мы также провели исследование эффективности «позиционной терапии» (поворот на здоровый бок) как метода оптимизации градиентной ИВЛ с ПДКВ у больных с асимметричным повреждением легких. Показано, что позиция больного на здоровом боку позволяет увеличить оксигенацию артериальной крови и транспорт O_2 к тканям. При этом граница безопасного диапазона применения ПДКВ значительно расширяется, а агрессивность ИВЛ может быть снижена [11].

Не менее актуальной проблемой лечения больных с ОРДС является прекращение длительной ИВЛ, которое должно производиться эффективно и с максимальной безопасностью для больного.

Нами впервые было проведено проспективное исследование прогностической значимости тестов, традиционно используемых для прогнозирования возможности прекращения ИВЛ (ЖЕЛ, ФИУ, Pa O_2 и др.) и теста P0,1, при оценке возможности снижения респираторной поддержки у больных с ОРДС после длительной ИВЛ [12].

В результате научного исследования выявлено, что тест P0,1 имеет более высокую прогностическую значимость (по сравнению с традиционными тестами) для определения возможности снижения дыхательной поддержки у пациента в условиях вспомогательной вентиляции легких с поддержкой инспираторным давлением (ВЛПИД). Показано, что чем более высокой является функциональная активность дыхательного центра (оцениваемая тестом P0,1), тем менее вероятно успешное снижение поддержки инспираторным давлением (ПИД) у больного. Обнаружено, что для пациентов с ОРДС, значением P0,1, определяющим прогноз на снижение ПИД, является 3,8 см вод. ст. Впервые продемонстрировано, что у больных с ОРДС, способных поддерживать адекватную вентиляцию легких при меньшем уровне дыхательной поддержки в условиях

ВЛПВД, минимальный безопасный уровень ПВД имеет достоверную тесную взаимосвязь с тестом P0,1, что позволяет рассчитывать величину допустимого снижения ПВД в зависимости от значения теста P0,1 по уравнению линейной регрессии: $\text{ПВД} = -0,0899 \text{ P0,1}_{\text{исх}} + 0,4357$, таким образом $\text{ПВД}_{\text{трен}} = \text{ПВД}_{\text{исх}} (0,0899 \text{ P0,1}_{\text{исх}} + 0,5643)$. При меньшем уровне дыхательной поддержки минимально возможный уровень ПВД лимитируется развитием усталости дыхательной мускулатуры. У больных, не готовых к снижению вентиляционной поддержки, наряду с усталостью дыхательной мускулатуры, причиной, лимитирующей уровень дыхательной поддержки, является сохраняющиеся элементы дыхательной недостаточности паренхиматозного типа. Объективно подтвержденная в настоящем исследовании более высокая прогностическая значимость теста P0,1 позволят практическому врачу использовать этот тест для более точной оценки готовности больного к снижению дыхательной поддержки, а также предвидеть величину, на которую может быть снижена дыхательная поддержка у данного больного с минимальным риском развития усталости дыхательной мускулатуры и декомпенсации системы дыхания и кровообращения. Таким образом, результаты проведенного исследования позволят сделать период перевода пациентов с ОРДС на самостоятельное дыхание после длительной ИВЛ более объективным, контролируемым и безопасным.

Результаты проведенных исследований по респираторным технологиям позволили определить приоритетные параметры ИВЛ, управление которыми позволяет контролировать качество оксигенации крови в легких у больных с ОДН. Определена методическая база подбора оптимального ПДКВ и разработан алгоритм оптимизации респираторного паттерна у данного контингента больных. Показано, что использование респираторной «стратегии давления» при ИВЛ у больных с ПОН и ОРДС создает более благоприятные условия для восстановления функции легких и позволяет снижать промежуточную летальность в этой категории больных.

На большом экспериментальном и клиническом материале нами доказан цитопротекторный эффект перфторана. При внутривенном введении небольших доз (1,5–2,5 мл/кг) перфторан нормализует структуру мембран эритроцитов, уменьшает активность перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов, увеличивает индекс тканевой экстракции кислорода и его потребление, уменьшает нарушения в свертывающей системе крови и повреждение эндотелия, увеличивает системный и местный кровоток, снижает периферическое сопротивление сосудов, улучшает кровенаполнение сосудов. Доказано, что введение перфторана в дозе 6–10 мл/кг у больных с тяжелой травмой и кровопотерей улучшает реологические свойства крови за счет стабилизации микрогемореологических показателей — ригидности и агрегируемости эритроцитов, а также снижения вязкости плазмы. Было показано, что у пострадавших с политравмой и кровопотерей инфузия перфторана сокращает частоту развития ОРДС [13].

В другом проспективном исследовании разработан комплекс диагностических критериев ОРДС у больных с тяжелой сочетанной травмой, позволяющий выделить три клинико-лабораторных варианта его течения, что является обоснованием для проведения дифференцированного интенсивного лечения. Это позволило снизить частоту развития декомпенсированных вариантов ОРДС у больных со II степенью травматического шока на 3%, с III степенью — на 15,8%, частоту и тяжесть гнойно-септических осложнений, длительность проведения ИВЛ, среднее пребывание в реанимации и летальность [14].

Среди проблем практического акушерства и неонатологии одно из первых мест занимает проблема преждевременных родов. Респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденного остается одним из наиболее актуальных заболеваний в раннем неонатальном периоде.

Впервые проведено исследование сурфактант-ассоциированного протеина D (SP-D) в различных биологических жидкостях у рожениц в первом периоде родов и недоношенных новорожденных с РДС. Проведенные исследования показали, что существует внутриутробная продукция сурфактантного апопротеина D, способствующая улучшению газообменной функции легких у недоношенных новорожденных в первые часы после рождения, имеются транзиторные нарушения функции альвеоло-капиллярной мембраны у новорожденных, находящихся на ИВЛ. SP-D принимает участие в системе врожденного и адаптивного иммунного ответа, существует его взаимосвязь с про- и противовоспалительными интерлейкинами, клеточным звеном иммунитета [15].

Выявлены различия в механизме действия препаратов экзогенных сурфактантов на легкие недоношенного ребенка. Выявлены факторы, повреждающие альвеолярный эпителий и способствующие развитию РДС.

Научно обоснован и внедрен в практику алгоритм прогнозирования развития РДС у недоношенного новорожденного, разработан протокол введения сурфактантов, основанный на патогенетических особенностях клинической картины заболевания и механизме действия исследованных препаратов. Показаны возможности выбора режима ИВЛ после введения «Курсурфа», в зависимости от выраженности клинических проявлений дыхательной недостаточности [16]. Описаны варианты постнатальной гемодинамической адаптации у недоношенных новорожденных с РДС. Полученные данные позволяют учитывать изменения внутрисердечной гемодинамики и на основании полученных результатов прогнозировать течение заболевания. На основании проведенного научного исследования разработан протокол обследования и лечения недоношенных новорожденных, благодаря которому значительно снизились количество осложнений и летальность.

Таким образом, в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН на основе новейших медицинских технологий подробно изучены морфологические, функциональные и клинические закономерности развития и прогрессирования ОРДС. Это позволило предложить и обосновать новую классификацию ОРДС, вклю-

чающую 3 стадии, в том числе и ранее не диагностируемую начальную стадию — острого повреждения легких. Были разработаны и внедрены в клиническую практику новые научно обоснованные методы профилактики, диа-

гностики и комплексного, дифференцированного лечения, ОРДС, позволяющие сократить количество осложнений, продолжительность ИВЛ, длительность пребывания в отделении реаниматологии, летальность.

Литература

1. Мороз В. В., Голубев А. М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 7–9.
2. Лысенко Д. В. Диагностика ранних стадий острого повреждения легких при тяжелой сочетанной травме (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 24.
3. Городовикова Ю. А. Роль аспирации в развитии острого повреждения легких у больных с изолированной черепно-мозговой травмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 24.
4. Марченков Ю. В. Механизмы развития и пути коррекции гипоксии у больных с тяжелой осложненной торакальной травмой: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2010. 46.
5. Мороз В. В., Власенко А. В., Голубев А. М., Яковлев В. Н., Алексеев В. Г., Булатов Н. Н., Смелая Т. В. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 5–15.
6. Кузовлев А. Н. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 24.
7. Смелая Т. В. Генетическая предрасположенность, патоморфоз, лечение внебольничной и нозокомиальной пневмонии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2011. 46.
8. Лобус Т. В. Неинвазивная масочная вентиляция легких при тупой травме грудной клетки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24.
9. Измайлов В. В. Оптимизация респираторной терапии у больных с острым повреждением легких и сопутствующим пневмотораксом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 24.
10. Неверин В. К. Управление оксигенацией крови и транспортом кислорода у больных с острой паренхиматозной дыхательной недостаточностью: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2001. 46.
11. Власенко А. В. Оптимизация параметров механической вентиляции легких с контролем по объему у больных с двусторонним и односторонним острым паренхиматозным поражением легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 24.
12. Марченков Ю. В. Прогностическая значимость тестов функции внешнего дыхания, оптимизирующих вентиляцию легких в режиме поддержки инспираторного давления у больных с паренхиматозными легочными заболеваниями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. 26.
13. Мороз В. В., Герасимов Л. В., Васильев С. А., Остапченко Д. А., Молчанова Л. В. Влияние перфторана на гемостаз у больных с тяжелой травмой и кровопотерей. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (3/1): 38–43.
14. Каменева Е. А. Диагностика и интенсивное лечение острого респираторного дистресс-синдрома у больных с тяжелой сочетанной травмой: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2010. 46.
15. Мороз В. В., Перепелица С. А., Голубев А. М., Голубев М. А. Цитокины — маркеры иммунореактивности у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 36–41.

References

1. Moroz V. V., Golubev A. M. Classification of acute respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (5–6): 7–9. [In Russ.].
2. Lysenko D. V. Diagnosis of early-stage acute lung injury in severe concomitant trauma (clinical and experimental study): Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2006. 24. [In Russ.].
3. Gorodovikova Yu. A. Role of aspiration in the development of acute lung injury in patients with isolated brain trauma: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2006. 24. [In Russ.].
4. Marchenkov Yu. V. Mechanisms for the development of hypoxia and ways of its correction in patients with severe complicated thoracic injury: Abstract of Doct. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2010. 46. [In Russ.].
5. Moroz V. V., Vlasenko A. V., Golubev A. M., Yakovlev V. N., Alekseyev V. G., Bulatov N. N., Smelaya T. V. Differentiated treatment for acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect etiological factors. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (4): 5–15. [In Russ.].
6. Kuzovlev A. N. Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2010. 24. [In Russ.].
7. Smelaya T. V. The genetic predisposition, pathomorphism, treatment of community-acquired and nosocomial pneumonia: Abstract of Doct. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2011. 46. [In Russ.].
8. Lobus T. V. Noninvasive mask ventilation in blunt chest injury: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2005. 24. [In Russ.].
9. Izmailov V. V. Optimization of respiratory therapy in patients with acute lung injury and concomitant pneumothorax: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2010. 24. [In Russ.].
10. Neverin V. K. Control of blood oxygenation and oxygen transport in patients with acute parenchymatous respiratory failure: Abstract of Doct. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2001. 46. [In Russ.].
11. Vlasenko A. V. Optimization of volume-control mechanical ventilation parameters in patients with bilateral and unilateral acute parenchymatous respiratory failure: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 1999. 24. [In Russ.].
12. Marchenkov Yu. V. Prognostic value of external respiratory function tests to optimize inspiratory pressure-support ventilation in patients with parenchymatous respiratory diseases: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 1998. 26. [In Russ.].
13. Moroz V. V., Gerasimov L. V., Vasilyev S. A., Ostapchenko D. A., Molchanova L. V. Effect of perfluorane on hemostasis in patients with severe injury and blood loss. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (3/1): 38–43. [In Russ.].
14. Kameneva E. A. The diagnosis and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome in patients with severe concomitant injury: Abstract of Doct. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2010. 46. [In Russ.].
15. Moroz V. V., Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Golubev M. A. Cytokines are immunoreactivity markers in premature neonates. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 6 (5): 36–41.

Поступила 20.04.12