

29. Hoffmann J.N., Wiedermann C.J., Juers M., Ostermann H., Kienast J., Briegel J. et al. Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin. *Thromb. Haemost.* 2006; 95 (5): 850—6.
 30. Jilma B. Antithrombin for severe sepsis? Try it again, but without heparin! *Thromb. Haemost.* 2006; 95: 755.
 31. Iba T., Saito D., Wada H., Asakura H. Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: A prospective multicenter survey. *Thromb. Res.* 2012; 130 (3): e129-33.
 32. Gierer P., Laue F., Hoffmann J.N., Rotter R., Mittlmeier T., Gradl G., Vollmar B. Antithrombin reduces inflammation and microcirculatory perfusion failure in closed soft-tissue injury and endotoxemia. *Crit. Care Med.* 2013; 41: 867—73.
 33. Moubarak P., Zilker S., Wolf H., Hofner B., Kneib T., Küchenhoff H. et al. Activity-guided antithrombin III therapy in severe surgical sepsis: efficacy and safety according to a retrospective data analysis. *Shock.* 2008; 30 (6): 634—41.
 34. Eid A., Wiedermann C.J., Kinasewitz G.T. Early administration of high-dose antithrombin in severe sepsis: single center results from the KyberSept-trial. *Anesth. Analg.* 2008; 107 (5): 1633-8.
 35. Gando S., Saitoh D., Ishikura H., Ueyama M., Otomo Y., Oda S. et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit. Care.* 2013; 17 (6): R297.
 36. Shorr A.F., Bernard G.R., Dhainaut J.-F. et al. Protein C concentrations in severe sepsis: an early directional change in plasma levels predicts outcome. *Crit. Care.* 2006; 10: R92.
 37. Macias W.L., Nelson D.R. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 223—8.
- * * *
4. Кречетова А.В. Нарушение гемостаза при сепсисе у онкогематологических больных с миелотоксическим агранулоцитозом: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011.
 17. Методические рекомендации. Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. М.: РАСХИ, 2004.
 20. Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика, 2012.
 21. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.

Received. Поступила 18.04.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.24-008.64-036.11-0

Мороз В.В.¹, Власенко А.В.^{1,2}, Голубев А.М.¹

ОРДС — ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

¹ФГБУ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского; ²ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Россия

В работе обобщены результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений по изучению особенностей механизмов патогенеза и эффективности ряда респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вызванного прямыми и косвенными повреждающими факторами. Выявлены различия и особенности развития морфологических изменений и функциональных нарушений легких, клинических, лабораторных и инструментальных признаков при ОРДС разного генеза. Обоснована необходимость дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения ОРДС в зависимости от причин его развития. На основании полученных данных обоснован, разработан и предложен алгоритм дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения ОРДС, вызванного прямыми и косвенными повреждающими факторами, применение которого улучшило результаты лечения этого заболевания.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром; прямые и косвенные повреждающие факторы; ателектазы; внесосудистая жидкость в легких; торакопульмональная податливость; респираторная поддержка; положительное давление в конце выдоха; прием "открытия" легких; ИВЛ в prone-позиции; сурфактант БЛ; пепторан.

PATHOGENESIS AND TARGET THERAPY OF ARDS

Moroz V.V.¹, Vlasenko A.V.^{1,2}, Golubev A.M.¹

¹ Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russian Federation; ² Botkin Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

The paper summarizes results of experimental studies and clinical observations of the pathogenesis and effectiveness of respiratory, non-respiratory and pharmacological treatment methods for acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect damaging factors. The article deals with differences and peculiarities of morphological changes and lung functional disorders, clinical, laboratory and instrumental signs of various origins in ARDS and justifies necessity of differential diagnosis and differential treatment of ARDS, depending on the reasons for its development. Furthermore the article discusses an algorithm for differential diagnosis and differential treatment for ARDS caused by direct and indirect damaging factors.

Key words: acute respiratory distress syndrome, atelectasis, extravascular fluid in the lungs, thoracopulmonary compliance, respiratory support, positive end expiratory pressure, recruitment maneuver, ventilation in prone positions, surfactant, pefloran.

Введение. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является одной из основных проблем современной

медицины и реаниматологии. Это обусловлено высокой частотой его развития у больных, пострадавших и раненых, сложностью механизмов патогенеза, большими материально-техническими затратами на лечение и высокой летальностью [1, 2]. Впервые научное описание ОРДС у взрослых было дано Ashbaugh и соавт. в 1967 г., которые подробно описали характерные клинические и рентгеноло-

Информация для контакта:

Власенко Алексей Викторович;

Correspondence to:

Vlasenko A.V. e-mail: dr.vlasenko@mail.ru

гические признаки, нарушения биомеханики и газообмена в легких [3]. К настоящему времени число клинических и экспериментальных работ, посвященных ОРДС, превышает 60 тыс., однако это не привело к существенному улучшению его диагностики и лечения. Большое число этиологических факторов, сложные механизмы патогенеза, отсутствие "золотых" критериев диагностики затрудняют проведение аргументированной патогенетической терапии и заставляют продолжать поиск новых путей улучшения результатов лечения ОРДС. В настоящее время описано более 20 факторов риска развития ОРДС, которые условно разделяют на прямые и непрямые повреждающие факторы [4, 5]. Вероятно, разные причины развития ОРДС имеют особенности патогенеза и требуют применения различных лечебных технологий на разных стадиях заболевания, что может улучшить эффективность профилактики, своевременной диагностики и результатов лечения.

Цель исследования — изучить особенности патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного различными повреждающими факторами, и разработать алгоритм дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения.

Материал и методы. Моделирование ОРДС, вызванного прямыми повреждающими факторами, было выполнено на 25 белых беспородных крысах-самцах массой 300—400 г и осуществлено введением в трахею растворенного в физиологическом растворе ацидин-пепсина с pH 1,2 (ОАО "Белмедпрепараты", Минск) в количестве 0,3 мл, который содержит пепсин и соляную кислоту, являясь аналогом желудочного сока.

Модель ОРДС, обусловленная воздействием непрямого фактора, воспроизведена на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 300—400 г путем создания острой массивной кровопотери (эксфузия 10—12 мл/кг крови (50% ОЦК) из яремной вены) и последующего тромбоза сосудов микроциркуляторного русла (введение в яремную вену 20 мг/кг лиофилизованного очищенного тромбoplastина, производства НПО "Ренам" Россия).

Крыс наблюдали в течение 1, 3, 6, 24 ч и 3 сут, после чего выводили из эксперимента путем введения внутривенно 10% раствора тиопентала-натрия, а затем листенона. Для гистологического исследования кусочки легких фиксировали в нейтральном 10% растворе формалина и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, проводили ШИК-реакцию.

Проспективно был обследован 391 больной, пострадавших и раненых (249 мужчин, 142 женщин; возраст от 18 до 69 лет) с ОРДС, причинами развития которого стали прямые повреждающие факторы (ОРДС_{пр}; $n = 193$) — аспирационный пневмонит, тупая травма груди и ушиб легких, острая бактериальная пневмония и непрямые повреждающие факторы (ОРДС_{непр}; $n = 198$) — сепсис, тяжелая сочетанная не торакальная травма (ТСТ), острая массивная кровопотеря. Диагноз ОРДС ставили на основании критериев, разработанных в ФГБУ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН.

Тяжесть состояния больных, пострадавших и раненых, а также основные показатели гомеостаза, газообмена, биомеханики легких и параметров респираторной поддержки перед началом исследования значимо не различались. Время от снижения индекса оксигенации менее 200 до включения больных, пострадавших и раненых в исследование, в среднем составило от 4 до 16 ч, но не более 24 ч.

У пострадавших и раненых изучали особенности нарушения биомеханики и газообмена, клинических проявлений, изменения на фронтальных рентгенограммах и компьютерных томограммах легких, роль ателектазирования и внесосудистой жидкости в легких в нарушениях биомеханики и газообмена, а также эффективность респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения в зависимости от причин развития ОРДС. Использовали эскалационный способ оптимизации положительного давления в конце выдоха (ПДКВ), путем постепенного, пошагового по 1—2 см вод. ст. повышения уровня ПДКВ, прием "открытия" легких, ИВЛ в про-позиции, эндобронхиальное введение перфторана, Сурфактанта БЛ, а также сочетанное с приемом "открытия" легких применение перфторана и Сурфак-

танта БЛ. Анализировали среднесуточную динамику изучаемых показателей, продолжительность респираторной поддержки и пребывания больного в отделении реаниматологии, частоту развития осложнений, летальность.

В зависимости от целей и задач исследования на каждом этапе число больных, пострадавших и раненых, в группах исследования и сравнения различалось.

Респираторную поддержку проводили аппаратами высшего функционального класса Evita 4 (Dräger, Германия), Gallileo Gold+ (Gamlton, Швейцария) в соответствии с принципами безопасного ИВЛ.

Расчеты торакопульмональной податливости, ауто-ПДКВ и других параметров респираторного паттерна выполняли с помощью автоматизированных тестов, которыми располагают данные вентиляторы. Показатели кардиогемодинамики контролировали инвазивным и неинвазивным способами с помощью катетера Swan — Ganz, мониторов Philips (Нидерланды) NICCOMO (Medis, Германия), содержание внесосудистой жидкости в легких измеряли с помощью монитора PICCO+ (Pulsion Medical Systems, Германия). Биохимические показатели, газовый состав и кислотно-щелочное состояние крови определяли по общепринятой методике аппаратом ABL-850 (Radiometer, Дания). Лучевую диагностику органов и тканей грудной клетки оценивали по результатам спиральной рентгеновской компьютерной томографии с толщиной среза 4—8 мм и шагом 6—12 мм аппаратом Somatom plus 4, Siemens (Германия). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства и эхокардиографию выполняли на аппарате Sonoline Versa Plus, Siemens (Германия) в М- и В-режимах. Продленную вено-венозную гемодиализацию проводили в различных режимах аппаратом Prismaflex (Gambro, Швеция).

Изученные респираторные, не респираторные и фармакологические методы лечения применяли строго по показаниям в соответствии с протоколами, разработанными в ФГБУ НИИ ОР РАМН и инструкциями производителей.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью приложения Microsoft Excel 2003 к пакету Microsoft Office 2003 и программы Statistica 7 с использованием — общепринятых параметрических (t -критерий Стьюдента) и непараметрических (U -критерий Вилкинсона—Манна—Уитни) методов статистики. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (σ), рассчитывали коэффициент Стьюдента (t) и уровень значимости (p). Разницу величин изучаемых показателей считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. *Морфологические изменения легких при аспирации ацидин-пепсина*

При моделировании ОРДС_{пр} — аспирация ацидин-пепсином преобладало повреждение бронхиального и альвеолярного эпителия. Через 1 ч после воздействия повреждающего фактора в просветах бронхов и бронхиол выявляли слущенный эпителий слизистой оболочки, макрофаги, лимфоидные клетки, эритроциты, секрет, частично или полностью обтурирующий просветы бронхов и бронхиол, расширение альвеолярных ходов и альвеол, полнокровие венул, легочных артерий и капилляров со скоплением в их просветах сегментоядерных лейкоцитов, дистелектазы, микроателектазы. Отмечали отек субэндотелиального и мышечного слоя легочных артерий с отслоением эндотелия и расслоением слоев мышечной стенки сосудов, накопление в интерстиции жидкости, диапедезные кровоизлияния, отек межальвеолярных перегородок, первичные кровоизлияния, альвеолярный отек. Эти изменения с доминированием интерстициального и альвеолярного отека быстро прогрессировали, достигая максимальных проявлений к 12—24 ч.

Таким образом, при экспериментальной модели ОРДС_{пр} морфологические изменения первично локализовались в эпителии дыхательных бронхиол и альвеол с последующим развитием выраженного интерстициального и альвеолярного отека.

Морфологические изменения легких при острой массивной кровопотери и тромбозе сосудов гемомикроциркуляторного русла

При экспериментальной модели ОРДС_{непр.} доминировало повреждение эндотелия сосудов микрогемокрикуляции, периваскулярная инфильтрация, интерстициальный отек. Через 1—3 ч в просветах мелких ветвей легочной артерии, капиллярах и венах выявляли тромбы, отмечали расширение капилляров со стазами и агрегацией эритроцитов, периваскулярный отек и кровоизлияния, расширение лимфатических сосудов. Усиливалась секреция бокаловидными клетками слизистой оболочки бронхов, в просветах бронхиол содержался секрет и слущенные эпителиальные клетки, в тех же зонах легких альвеолы были неравномерно воздушны, содержали отечную жидкость и форменные элементы крови, обнаруживались распространенные дистелектазы и ателектазы. Эти изменения с доминированием распространенных ателектазов достигали максимальных проявлений через 24—72 ч.

Следовательно, при экспериментальной модели ОРДС_{непр.} морфологические изменения заключались в первичном повреждении эндотелия, агрегации эритроцитов и стазов в гемомикроциркуляции легких, развитии интерстициального и альвеолярного отека, обтурации бронхиол с распространенными диффузными ателектазами.

Результаты исследования выявили особенности морфологических изменений легких у экспериментальных животных в зависимости от характера повреждающего фактора. При ОРДС_{пр.} преобладало быстрое развитие некардиогенного отека легких, тогда как при ОРДС_{непр.} доминировало развитие диффузного ателектазирования при умеренной выраженности отека легких.

Таким образом, показано, что при экспериментальной модели ОРДС основные морфологические изменения легких представлены интерстициальным или альвеолярным отеком и ателектазами, с доминированием того или другого в зависимости от характера повреждающего фактора и стадии развития процесса.

Внесосудистая жидкость в легких при ОРДС, вызванном прямыми и косвенными повреждающими факторами

В ряде исследований было показано, что ОРДС характеризуется повышением содержания внесосудистой жидкости в легких [7, 8].

В нашем исследовании у 73 обследованных больных при манифестации ОРДС отмечали рост содержания внесосудистой жидкости в легких. Однако у 37 больных с ОРДС_{пр.} отмечали быстрое нарастание отека легких и значимо более высокое ELWI (в среднем на 35,1%), чем у 36 больных с ОРДС_{непр.}: $17,4 \pm 3,5$ и $11,3 \pm 2,3$ мл на 1 кг массы тела соответственно.

У всех выживших из этой группы (52 больных, из них 28 с ОРДС_{пр.} и 24 с ОРДС_{непр.}) в среднем на 6—8-е сутки лечения удавалось нормализовать EVLWI и в последующем контролировать этот показатель. Неконтролируемый рост EVLWI ассоциировался с увеличением летальности вне зависимости от причин развития и стадии ОРДС. У умерших (21 человек, из них 9 с ОРДС_{пр.} и 12 с ОРДС_{непр.}) на этапах исследования не удавалось снизить EVLWI менее чем на 12,5 мл/кг.

У 28 выживших больных с ОРДС_{пр.} снижение EVLWI сопровождалось достоверным снижением фракции внутрилегочного шунтирования, p_aCO_2 , а также достоверным ростом p_aO_2/FiO_2 и C_{stat} . У этих больных после нормализации EVLWI отсутствовали значимые изменения фракции внутрилегочного шунтирования, p_aO_2/FiO_2 , p_aCO_2 , C_{stat} .

У 24 выживших больных с ОРДС_{непр.} при снижении EVLWI также отмечали снижение фракции внутрилегочного шунтирования и рост p_aO_2/FiO_2 , без достоверных из-

менений C_{stat} , p_aCO_2 . Однако после нормализации EVLWI в последующем у этих больных наблюдали значимые изменения (как рост, так и снижение) фракции внутрилегочного шунтирования, p_aO_2/FiO_2 , p_aCO_2 , C_{stat} .

Выполненные клинические наблюдения подтвердили важную роль некардиогенного отека легких в патогенезе ОРДС. Выявлены различия в степени выраженности некардиогенного отека легких в зависимости от причин развития ОРДС: быстрое развитие интерстициального и альвеолярного отека легких при воздействии прямых повреждающих факторов и умеренный отек легких при воздействии косвенных повреждающих факторов. Доказана прогностическая значимость легочной гипергидратации вне зависимости от этиологии ОРДС. В экспериментальных моделях и клинических исследованиях выявлены общие закономерности накопления внесосудистой жидкости в легких в зависимости от причин развития ОРДС.

Биомеханика легких при ОРДС, вызванном прямыми и косвенными повреждающими факторами

Одним из ведущих механизмов патогенеза ОРДС является выраженное снижение торакопульмональной податливости, как правило, за счет снижения эластичности легких, основными причинами которого являются:

снижение эластичности легких вследствие интерстициального отека ("инфильтрации" на рентгенограмме легких);

снижение эластичности легких вследствие коллапса альвеол ("уплотнения" на рентгенограмме легких);

снижение эластичности элементов грудной клетки (различные причины);

рост внутрибрюшного давления;

комбинация различных причин (встречается, как правило, при сочетании повреждающих факторов и на поздних стадиях ОРДС).

Имеются противоречивые данные литературы о причинах и степени выраженности снижения торакопульмональной податливости при ОРДС различного генеза.

Результаты нашего исследования показали более выраженное снижение торакопульмональной податливости (в среднем на 19,6%) и более высокое содержание внесосудистой жидкости в легких (в среднем на 35,1%) при развитии ОРДС_{пр.} ($27,5 \pm 4,1$ мл/см вод. ст. и $17,4 \pm 3,5$ мл на 1 кг массы тела) по сравнению с ОРДС_{непр.} ($34,2 \pm 3,4$ мл/см вод. ст. и $11,3 \pm 2,3$ мл на 1 кг массы тела соответственно).

На этапе прекращения респираторной поддержки при отсутствии легочной гипергидратации у выживших больных с ОРДС_{пр.} торакопульмональная податливость была достоверно ниже (в среднем на 14,8%) по сравнению с больными, у которых развился ОРДС_{непр.} ($44,4 \pm 3,2$ и $52,1 \pm 4,1$ мл/см вод. ст. соответственно).

Ранее мы показали, что при ОРДС_{непр.} чаще развивается внутрибрюшная гипертензия ($P_{абл.} = 24,8 \pm 3,4$ см вод. ст.) по сравнению с ОРДС_{пр.} ($P_{абл.} = 15,2 \pm 3,2$ см вод. ст.), а рост внутрибрюшного давления всегда сопровождается снижением торакопульмональной податливости и индекса оксигенации [2].

Таким образом, выявлены различные механизмы развития нарушений биомеханики легких в зависимости от причин развития ОРДС: доминирование отека легких при воздействии прямых повреждающих факторов и преобладание коллапса альвеол в начале заболевания при воздействии косвенных повреждающих факторов часто в сопровождении с внутрибрюшной гипертензией. Выявленные закономерности преобладания некардиогенного отека легких или ателектазирования в зависимости от причин развития ОРДС аналогичны полученным результатам экспериментальных исследований.

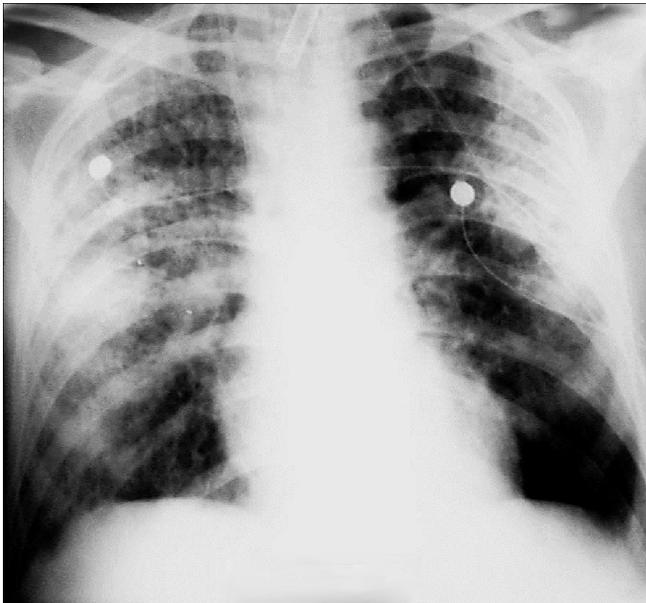


Рис. 1. ОРДС при аспирации.

Фронтальная рентгенограмма и компьютерная томограмма легких при ОРДС, вызванном прямыми и непрямыми повреждающими факторами

Основные изменения на фронтальной рентгенограмме и компьютерной (КТ) томограмме легких при ОРДС характеризуются: диффузными затемнениями и снижением пневматизации (как отражение альвеолярного отека, нарушения проходимости бронхиол и ателектазирования); неоднородными затемнениями (как отражение интерстициального отека и уплотнения легочной ткани).

На ранней стадии ОРДС при рентгенографии часто обнаруживается только диффузное усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента и интерстициального отека легких [9]. Имеются данные о преобладании очаговых уплотнений при ОРДС на рентгенограммах и компьютерных томограммах легких, вызванном прямыми повреждающими факторами, и диффузных



Рис. 2. ОРДС при ушибе легких.

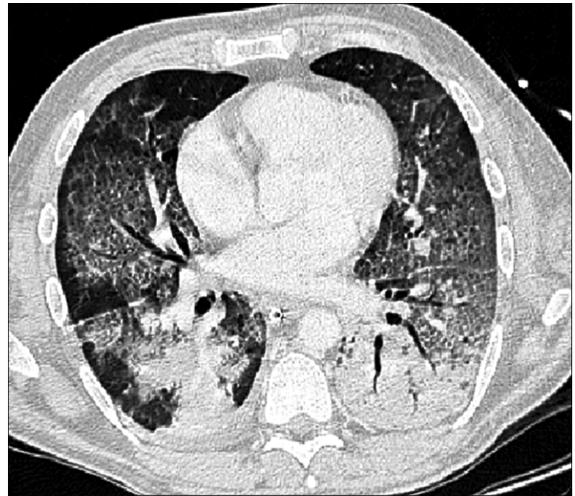


Рис. 3. ОРДС при пневмонии.

изменений, вызванных непрямыми повреждающими факторами. Ряд авторов скептически оценивают возможности верифицировать формы и стадии ОРДС традиционными методами лучевой диагностики, так как чувствительность КТ легких при ОРДС составляет 53%, а специфичность — 63% [10].

В нашем исследовании анализ фронтальных рентгенограмм органов грудной клетки у 193 больных, пострадавших и раненых с ОРДС_{пр.}, выявил локальные преимущественно дорзально расположенные "уплотнения" и равномерные диффузные изменения у 198 больных при ОРДС_{непр.} (рис. 1, 2, 4, 5).

Анализ КТ легких больных, пострадавших и раненых с ОРДС_{пр.} ($n = 193$) выявил асимметричные уплотнения преимущественно расположенные в "зависимых" дорзальных и базальных зонах легких, а при ОРДС_{непр.} (198 больных) — равномерное и симметричное распределение диффузных изменений в легких (рис. 3, 6).

Следует отметить, что у всех умерших с ОРДС различного генеза на КТ отмечали тенденцию к развитию выраженных асимметричных уплотнений в легких как про-

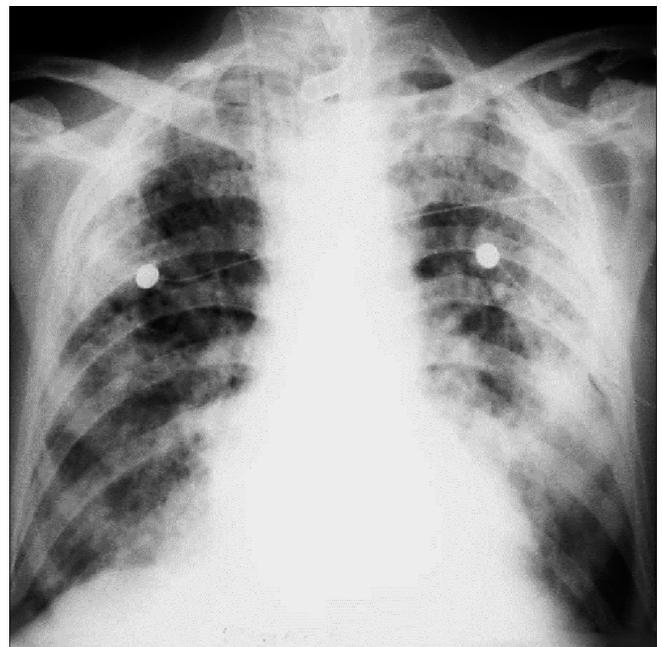


Рис. 4. ОРДС при сепсисе.

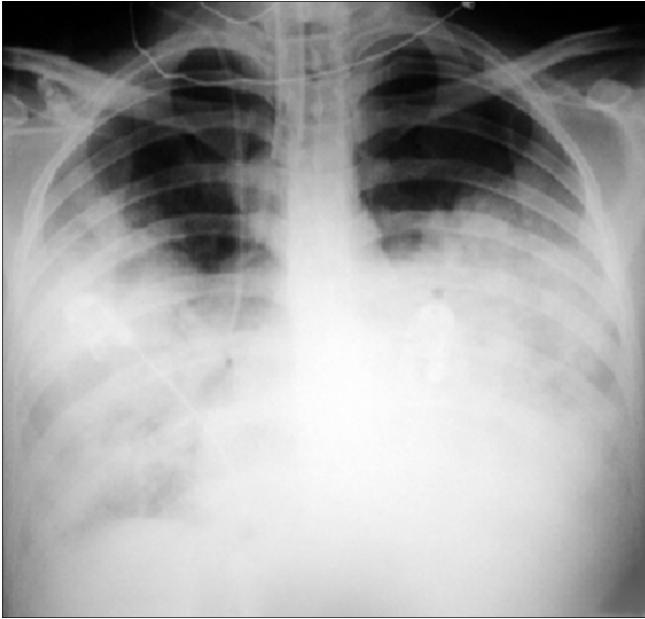


Рис. 5. ОРДС при геморрагическом шоке.

явление их отека, что совпадало с данными инструментальных исследований.

Таким образом, выполненное исследование выявило различные изменения на рентгенограммах и КТ легких в зависимости от причин развития ОРДС. При воздействии прямых повреждающих факторов преобладали асимметричные уплотнения в "зависимых" зонах легких как проявления некардиогенного отека легких. При воздействии непрямых повреждающих факторов преобладали диффузные и симметричные затемнения в результате доминирования ателектазов.

Клинические проявления ОРДС, вызванного прямыми и непрямыми повреждающими факторами

Классическими клиническими проявлениями ОРДС является симптомокомплекс острой дыхательной недостаточности (ОДН), который характеризуется:

- развитием и нарастанием одышки,
 - диспноэ,
 - торакоабдоминальным асинхронизмом,
 - участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры,
 - тахикардией,
 - артериальной гипертензией (иногда гипотензией),
 - цианозом,
 - энцефалопатией.
- При этом лабораторно и инструментально отмечаются:
- гипоксемия, резистентная к увеличению фракции кислорода во вдыхаемом газе,
 - рост внутрилегочного венозного примешивания,
 - гипокапния (на ранней стадии), гиперкапния,
 - респираторный, иногда смешанный ацидоз,
 - снижение торакопульмональной податливости,
 - диффузные билатеральные затемнения на фронтальной рентгенограмме легких,
 - легочная гипертензия,
 - отек легких, не обусловленный левожелудочковой сердечной недостаточностью.

Следует отметить, что вышеперечисленные клинические, лабораторные и инструментальные признаки характерны для поздних стадий ОРДС. В доступной научной литературе имеется недостаточно данных относительно различий в клинических проявлениях ОРДС различного генеза [11].

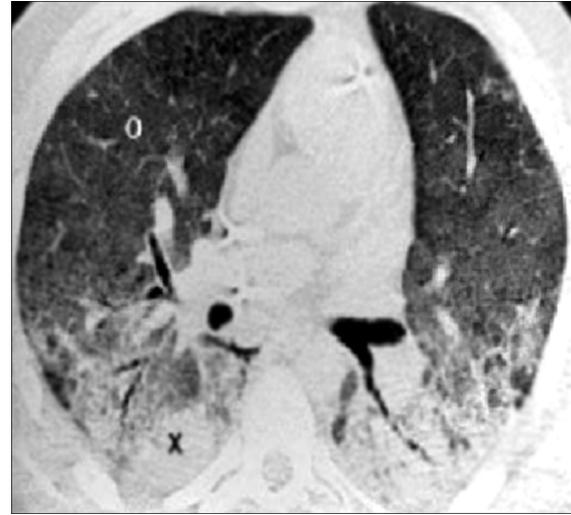


Рис. 6. ОРДС при ТСТ.

В нашем исследовании были выявлены различия клинических проявлений и особенности динамики их развития у 391 больного, пострадавших и раненых с ОРДС различного генеза в рамках изученных причин его развития.

При ОРДС^{пр.} 193 пациента отмечали:

- быстрое (от нескольких минут до нескольких часов) развитие и прогрессирование клинических признаков ОДН;
- жесткое дыхание, разнокалиберные и проводные хрипы, ослабление дыхания в заднебазальных отделах;
- кашель с пенистой мокротой слизистого, гнойного и геморрагического характера;
- отек легких;
- быстрое развитие тяжелой гипоксемии;
- частое развитие энцефалопатии;
- тахикардию, гипертензию, различные нарушения ритма сердца, артериальную гипотензию;
- низкую эффективность масочной вентиляции легких.

При ОРДС^{непр.} 198 пациентов отмечали:

- продолжительный "светлый" промежуток (от нескольких часов до 1—3 сут) с момента развития сепсиса, полученной ТСТ, перенесенной кровопотери до манифестации ОДН;
- постепенное нарастание клинических, лабораторных и инструментальных признаков ОДН;
- менее частое развитие энцефалопатии;
- жесткое дыхание, ослабление дыхания в заднебазальных отделах легких;
- непродуктивный кашель;
- стойкую тахикардию, нормальное или сниженное АД;
- частое развитие дисгидрии, метаболических нарушений, полисерозитов, коагулопатии, развитие эрозий и острых язв желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечных кровотечений, повышение внутрибрюшного давления, полиорганную недостаточность;
- высокую эффективность масочной респираторной поддержки на ранней стадии ОРДС.

Результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений выявили четкие закономерности развития морфологических изменений и функциональных нарушений легких, лабораторно-инструментальных признаков и клинических проявлений ОРДС, вызванного прямыми и непрямыми повреждающими факторами (табл. 1).

Эффективность респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения

В настоящее время в клинической практике используется достаточно большой арсенал респираторных, не-

Основные дифференциально-диагностические признаки ОРДС, вызванного прямыми и непрямыми повреждающими факторами

Признаки	Различия	
	ОРДС прямые повреждающие факторы	ОРДС не прямые повреждающие факторы
Морфологические изменения	Преимущественное повреждение эпителия альвеол, быстрое развитие выраженного интерстициального и альвеолярного отека, ателектазов зависимых зон легких	Нарушение гемомикроциркуляции легких, агрегация эритроцитов и стазы с повреждением эндотелия, развитием умеренного интерстициального отека, обтурация бронхиол с распространенными диффузными ателектазами
Клиническая картина	Быстрое развитие и прогрессирование ОДН, энцефалопатии, влажные разнокалиберные хрипы, низкая эффективность масочной вентиляции легких	Отсроченное развитие ОДН (от нескольких часов до 3 сут), "бедная" аускультативная картина, развитие внутрибрюшной гипертензии, полиорганной недостаточности, эффективность масочной вентиляции легких на ранней стадии ОРДС
Фронтальная рентгенограмма и КТ легких	На ранней стадии ОРДС выявляется только диффузное усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента и интерстициального отека легких вне зависимости от этиологического фактора	
	При манифестации ОРДС выявляются асимметричные очаговые уплотнения, преимущественно расположенные в "зависимых" дорзальных и базальных зонах легких	При манифестации ОРДС определяются симметричные, однородные и диффузные изменения (затемнения), а также снижение пневматизации
ELWI	↑↑ При манифестации ОРДС На поздних стадиях и у умерших больных отмечается рост ELWI вне зависимости от причин развития ОРДС	↑ При манифестации ОРДС
$C_{\text{стат}}$	↓↓ На всех стадиях ОРДС	↓
ВБД	N ↑	↑↑
Прогноз при росте ELWI	↓	↓

респираторных и фармакологических методов лечения ОРДС. Однако отсутствуют убедительные данные об их клинической эффективности, показаниях, противопоказаниях и алгоритмах применения в зависимости от причин развития ОРДС и стадии заболевания [12—15].

Результаты клинических наблюдений ($n = 391$) выявили различную эффективность ряда респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения ОРДС в зависимости от причин его развития (табл. 2). Было доказано, что при ОРДС_{пр.} ($n = 193$) более эффективными являются: эскалационный способ оптимизации ПДКВ; ИВЛ в проп-позиции; эндобронхиальное введение перфторана; эндобронхиальное введение сурфактанта БЛ.

При ОРДС_{непр.} ($n = 198$) целесообразна масочная вентиляция легких, прием "открытия" легких, применение ИВЛ сочетанное с приемом "открытия" легких в проп-позиции, перфторана, сурфактанта БЛ.

На основании анализа результатов экспериментальных исследований, клинических наблюдений и сравнения эффективности изученных методов лечения можно предположить, что при ОРДС_{пр.} преобладание легочной гипергидратации ограничивает возможность мобилизации коллабированных альвеол, снижая тем самым эффективность применения ПДКВ, приема "открытия" легких, методов позиционной терапии и увеличивает риск развития респираторно-циркуляторных осложнений. При этом быстрое развитие отека легких и тяжелой ОДН диктует необходимость раннего начала ИВЛ, профилактики развития и комплексной коррекции легочной гипергидратации. Сочетанное с ИВЛ применение нереспираторных и фармакологических методов улучшает результаты лечения.

При ОРДС_{непр.} распространенное ателектазирование препятствует эффективному распределению эндобронхиально введенных лекарственных препаратов по легочным компартментам, ограничивая тем самым эффективность нереспираторных и фармакологических методов лечения. В этом случае отсроченное развитие ОДН позволяет эффективно использовать респираторные методы лечения (масочная вентиляция легких, ПДКВ, прием "открытия" легких) в "светлом" промежутке. Своевременно начатое комплексное лечение (прежде всего лечение основного заболевания) часто позволяет предотвратить прогрессирование ОРДС. При нарастании ОДН высокоэффективно сочетанное с приемом "открытия" легких использование нереспираторных и фармакологических методов лечения.

Накопление внесосудистой жидкости в легких на фоне распространенного ателектазирования усугубляет нарушения биомеханики и газообмена, ограничивает эффективность респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения. В этой ситуации наряду с комплексным лечением ОРДС необходимо активное применение дегидратационной терапии (ограничение инфузии, медикаментозная стимуляция диуреза в сочетании с гипертонотическими и гиперосмолярными препаратами, использование гемодиализации).

На основании полученных данных мы научно обосновали, разработали и предложили алгоритм дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения ОРДС, вызванного прямыми и непрямыми повреждающими факторами.

Изучение клинической эффективности разработанного метода дифференциальной диагностики и дифферен-

цированного лечения ОРДС доказало его преимущества по сравнению с традиционным — недифференцированным применением респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения: сокращение продолжительности респираторной поддержки в среднем с 17,2 до 10,5 сут, частоты развития вентиляторассоциированной пневмонии с 36,7 до 18,2%, времени пребывания в отделении реанимации с 24,4 до 15,2 сут, снижение летальности с 40 до 21,2% [3].

В настоящее время достаточно хорошо изучены морфологические изменения легких и нарушения легочной микроциркуляции при ОРДС [17, 18]. По всей видимости морфологические изменения легких и динамика их развития имеют особенности в зависимости от причин развития ОРДС. Это положение является принципиальным, так как структурные повреждения органа определяют характер его функциональных нарушений.

Результаты наших экспериментальных исследований и клинических наблюдений показали, что при ОРДС, вызванном прямыми и непрямыми повреждающими факторами, имеются особенности морфологических изменений легких, последовательности развития и степени выраженности отека легких и ателектазирования, которые в свою очередь определяют характер функциональных нарушений легких, клинических, лабораторных и инструментальных проявлений, а также различную эффективность изученных респираторных, нереспираторных, фармакологических методов лечения и вариантов их сочетанного применения.

Несмотря на сложные механизмы патогенеза, в конечном итоге ведущими причинами нарушений биомеханики, вентиляции/перфузии и газообмена при ОРДС являются некардиогенный отек легких и ателектазирования [19]. Однако при разных причинах развития ОРДС и разных стадиях заболевания может доминировать отек легких или ателектазирования. Для контроля последовательности развития и степени выраженности этих феноменов необходимо применение современных методов визуализации легких (КТ, электроимпедансная томография, ультразвукография и др.), инвазивный мониторинг водных секторов организма (термодилуционные методы, NICCOMO, PICCO+, LIDCO+, методы разведения индикаторов и др.), выявления молекулярных биомаркеров легочного повреждения [20, 21].

Кроме того, ателектазы и (или) отек легких могут быть причинами нарушений биомеханики и газообмена не только при ОРДС, но и при других заболеваниях (бактериальные и вирусные легочные инфекции, токсический отек легких, аутоиммунные и аллергические заболевания, острая и хроническая сердечная недостаточность, острая и хроническая почечная недостаточность и др.). Этим обусловлены трудности своевременной и правильной диагностики ОРДС, ошибки выбора методов лечения.

Результаты выполненного исследования выявили закономерности развития некардиогенного отека легких и ателектазирования в зависимости от причин развития ОРДС, что позволило обосновать, разработать и предложить эффективный алгоритм дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения ОРДС различного генеза.

Полученные данные обосновывают целесообразность пересмотра традиционных критериев ОРДС, необходимость дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения этого заболевания.

Можно предположить, что не только прямые и не прямые повреждающие факторы, но и каждая конкретная причина развития ОРДС требует индивидуального и узкодифференцированного подхода к диагностике, профилактике и лечению.

Таблица 2

Эффективность респираторных, нереспираторных, фармакологических методов лечения и вариантов их сочетанного применения у 391 больного, пострадавших и раненых при ОРДС, вызванном прямыми и непрямыми повреждающими факторами

Метод лечения	Эффективность	
	ОРДС _{пр.}	ОРДС _{непр.}
Эффективность ПДКВ _{отт}	↑	↑↑
Отрицательные эффекты ПДКВ	↑↑	↑
Эффективность ПДКВ при росте ELWI	↓	↓
ПДКВ _{отт} — эскалационный способ	++	+
ПДКВ _{отт} — дезэскалационный способ	+	+++
Прием "открытия" легких	+/-	+++
ИВЛ в прон-позиции	++	+
Прием "открытия" легких при росте ELWI	↓	↓
ИВЛ в прон-позиции при росте ELWI	↓	↓
Сурфактант БЛ	++	+
Перфторан	++	+
ИВЛ в прон-позиции + "открытие" легких	+	+++
Сурфактант БЛ + прием "открытия" легких	+	+++
Перфторан + прием "открытия" легких	+	+++

ВЫВОДЫ

1. Этиология ОРДС определяет динамику развития и соотношение типичных морфологических изменений в легких — некардиогенный отек и ателектазирования, от чего зависят особенности функциональных нарушений легких, различия клинических проявлений.

2. При ОРДС, вызванном прямыми повреждающими факторами, преобладающим патогенетическим механизмом ухудшения биомеханики и газообмена является некардиогенный отек, тогда как при ОРДС, вызванном непрямыми повреждающими факторами, нарушения функции легких наряду с отеком в значимой степени определяются распространенным ателектазированием.

3. Преобладание некардиогенного отека легких или диффузного ателектазирования определяет эффективность респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения ОРДС, что диктует необходимость их дифференцированного применения в зависимости от причин развития заболевания.

4. На поздних стадиях ОРДС различного генеза накопление внесосудистой жидкости в легких сопровождается снижением эффективности респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения, что приводит к увеличению летальности.

5. Дифференцированное в зависимости от причин развития ОРДС раннее применение респираторных, нереспираторных и фармакологических методов улучшает результаты лечения этого заболевания.

REFERENCES * ЛИТЕРАТУРА

1. Bagdatiev V.E., Gplogorsky V.A., Gelfand R. Adult Respiratory distress-syndrome. Vestn. intens. Therapy. 1996; v. 4: 9—14 (in Russian).
2. Vlasenko A.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Yakovlev V.N., Alekseev V.G., Bulatov N.N., Smelaya T.N. Pathogenesis and differential diagnosis of acute respiratory distress-syndrome caused by di-

- rect and indirect etiological factors. *General Intensive Care*. 2009; (3): 5—14 (in Russian).
3. Vlasenko A.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Yakovlev V.N., Alekseev V.G., Bulatov N.N., Smelaya T.N. Differentiated treatment of acute respiratory distress-syndrome caused by direct and indirect etiological factors. *General Intensive Care*. 2009; (4): 5—16 (in Russian).
 4. Golubev A.M., Moroz V.V., Meshcheryakov G.N., Lysenko D.V. Morphology and pathogenesis of acute lung injury. *General Intensive Care*. 2005; (5): 5—12 (in Russian).
 5. Golubev A.M., Moroz V.V., Lysenko D.V. Ventilator-induced lung injury. *General Intensive Care*. 2006; 2 (4): 8—12 (in Russian).
 6. Erohin V.V. *Functional lung morphology*. M.: Medicine; 1987: 215-16.
 7. Ledeneva O.A. Morphological lung changes at the terminal stage in deaths from eclampsia. *Arch. path.* 1980; 1: 33—38 (in Russian).
 8. Meshcheryakov G.N., Ostapchenko D.V., Vlasenko A.V., Zaks I.O. Biochemical signs of acute parenchymal lung disease. *Anesthetic and reanimatol.* 2003; 6: 47—50 (in Russian).
 9. Kassil V.L., Vyzhigina M.A., Sviridov S.N. What is acute respiratory distress-syndrome: is there any point in the discussion? *Vest. intens. care*. 2006; 4: 53—58 (in Russian).
 10. Moroz V.V., Golubev A.M. Principles of early stage diagnosis of acute lung injury. *General Intensive Care*. 2006; 2 (4): 5—7 (in Russian).
 11. Moroz V.V., Golubev A.M. Classification of acute respiratory distress syndrome. *General Intensive Care*. 2007; 3 (5—6): 7—9 (in Russian).
 12. Moroz V.V., Golubev A.M., Kouzovlev A.N. Pulmonary edema: classification, mechanisms of development, diagnostics. *General Intensive Care*. 2009; 5 (1): 83-6 (in Russian).
 13. Moroz V.V. Acute respiratory distress-syndrome. (Ostryi respyratorny distress-syndrome) Methodical recommendations edited by prof. 2013. 80 (in Russian).
 14. Negovsky V.A., Gurvich A.M., Zolotokrylin E.S. *Postresuscitative disease*. *Postreanymatsionnaya bolezn*. Moscow, Medicine; 1979. (in Russian).
 15. Ryabov G.A. *Critical states syndromes*. *Syndromy krytycheskyh sostoyaniy*. M.: Medicine, 1994. (in Russian).
 16. Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D., Behera D., Jindal S.K. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in a respiratory ICU in North India. *Chest*. 2006; 130: 724—9.
 17. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.I., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2: 319—23.
 18. Desai S.R., Wells A.U., Suntharalingam G. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. *Radiology*. 2001; 218 (3): 689—93.
 19. Estenssoro E., Dubin A., Laffaire E. Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 1936—42.
 20. Gattinoni L., Pelosi P., Suter P.M. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 158: 3—11.
 21. Goodman L.R., Fumagalli R., Tagliabue P. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT clinical and functional correlations. *Radiology*. 1999; 213 (2).
 22. Lim C., Kim E.K., Lee L.S. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 477—85.
 23. Rialp G., Betbese A.J., Perez-Marquez M. Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 164: 243—9.
 24. Riva D.R., Oliveira M.G., Rzezinski A.F. Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury. *Crit. Care Med* 2008; 36: 1218—24.
 25. Tugrul S., Akinci O., Ozcan P.E. Effects of sustained inflation and postinflation positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: focusing on pulmonary and extrapulmonary forms. *Crit. Care Med*. 2003; 31: 738—44.
 26. Woodring J.H., Reed D.H. Types and mechanisms of pulmonary ftelectasis. *J. Thorac Imag*. 1996; 11 (2): 92—108.
- * * *
1. Багдатыев В.Е., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Респираторный дистресс-синдром взрослых. *Вестник интенсивной терапии*. 1996; 4: 9—14.
 2. Власенко А.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н., Смелая Т.В. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология*. 2009; 7 (3): 5—14.
 3. Власенко А.В., Мороз В.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*. 2009; 7 (4): 5—16.
 4. 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.
 5. Голубев А.М., Мороз В.В., Лысенко Д.В. ИВЛ-индуцированное острое повреждение легких. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4): 8—12.
 6. Ерохин В.В. *Функциональная морфология респираторного отдела легких*. М.: Медицина; 1987: 215—6.
 7. Леденева О.А. Морфологические изменения легких при терминальных состояниях в случаях смерти от эклампсии. *Архив патологии*. 1980; 1: 33—8.
 8. Мещеряков Г.Н., Остапченко Д.В., Власенко А.В., Закс И.О. Биохимические признаки острого паренхиматозного поражения легких. *Анестезия и реаниматология*. 2003; 6: 47—50.
 9. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Свиридов С.Н. Что такое острый респираторный дистресс-синдром: есть ли смысл в дискуссии? *Вестник интенсивной терапии*. 2006; 4: 53—8.
 10. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4): 5—7.
 11. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5—6): 7—9.
 12. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н. Отек легких: классификация, механизмы развития, диагностика. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 83—6.
 13. Мороз В.В., ред. *Острый респираторный дистресс-синдром: Практическое руководство*. М.; 2013.
 14. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. *Постреанимационная болезнь*. М.: Медицина; 1979.
 15. Рябов Г.А. *Синдромы критических состояний*. М.: Медицина; 1994.

Поступила. Received 18.04.14