

Острый внелегочный респираторный дистресс-синдром: определение, этиопатогенез, клинические и лабораторные проявления (обзор литературы с элементами критики)

В.Л. Кассиль

Acute non-pulmonary respiratory distress-syndrome: definition, aetiology, pathogenesis, and manifestations (review with elements of discussion)

V.L. Kassil

SUMMARY

We present a definition and classification of acute non-pulmonary respiratory distress-syndrome (ARDS). In this article risk factors, main stages of pathogenesis, symptoms, morphological changes of lung tissue, X-ray characteristics for 4 stages of ARDS are described. In addition we discuss some different opinions important for physicians.

Keywords: acute non-pulmonary respiratory distress-syndrome (ARDS), risk factors, pathogenesis, stages, diagnosis.

N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: vkassil@bk.ru

Принято в печать: 11 февраля 2011 г.

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены определение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и его классификация. Описаны факторы риска внелегочного ОРДС, основные звенья его патогенеза, характерные черты, позволяющие поставить клинический диагноз, фазовые морфологические изменения в легких при ОРДС, клинико-рентгенологическая характеристика четырех стадий его развития. Приведены данные о прогнозе и летальности при ОРДС. Поскольку по многим вопросам, имеющим значение для клинициста, существуют разные мнения, обзор носит дискуссионный характер.

Ключевые слова

острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), внелегочный ОРДС, патогенез, факторы риска, стадии, диагностика.

ВВЕДЕНИЕ

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — одна из тяжелых форм острой дыхательной недостаточности (ОДН), для которой характерны быстро нарастающие своеобразные изменения в легких, стойкая гипоксемия и высокая летальность. ОРДС не рассматривается в качестве отдельной нозологической формы, он всегда бывает осложнением других тяжелых травм или заболеваний (как шок), т. е. полиэтиологичен. ОРДС можно разделить на внелегочный, возникающий обычно на 2–3-й день как осложнение процессов, начинающихся не с поражения легких, и легочный, развивающийся как финальная стадия первичного поражения легких, например пневмонии.

Поскольку единства взглядов о том, что такое ОРДС, до сих пор не достигнуто (см. далее), судить о частоте возникновения этого синдрома затруднительно, разброс данных весьма велик. Например, указывается, что в странах Северной Европы ОРДС встречается в 13,5 случаях на 100 000

населения, в Англии и США — 58,7 на 100 000 [1].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОРДС

Впервые развитие отсроченной дыхательной недостаточности было описано в 1946 г. под названием «мокрые легкие» у тяжело раненых с неторакальной травмой, уже выведенных из состояния тяжелого травматического шока [2]. Авторы считали, что в основе возникающей ОДН лежит отсутствие эвакуации мокроты у пострадавших в результате нарушений откашливания. В последующие годы клиницисты и морфологи обозначали аналогичный синдром как «тяжелые легкие», «фиброзирующий альвеолит», «некардиогенный отек легких», «легочный постперфузионный синдром» [3]. Одно время распространение получил термин «шоковое легкое» [4–6]. Поскольку при морфологических исследованиях при этом синдроме в легких были обнаружены гиалиновые мембраны, ранее выявленные в легких новорожденных при так называемой болезни гиалиновых мембран (респираторный дистресс-синдром новорож-

денных), в 1967 г. было предложено название «респираторный дистресс-синдром взрослых» — РДСВ (adult respiratory distress-syndrome — ARDS) по аналогии с болезнью гиалиновых мембран у новорожденных [7]. Этот термин широко использовался в отечественной и зарубежной литературе, хотя на самом деле не очень точно отражал суть дела («шоковое легкое» было, пожалуй, точнее), кроме того, хорошо известно, что синдром нередко развивается и у детей любого возраста (не новорожденных).

В 1992 г. Согласительная объединенная конференция американских и европейских экспертов (АЕСС) предложила термин «острый респираторный дистресс-синдром» — ОРДС (acute respiratory distress-syndrome — ARDS; английская аббревиатура сохранилась). Кроме того, конференция предложила объединить ОДН, вызванную пятью причинами: 1) аспирацией желудочного содержимого; 2) распространенной легочной инфекцией (бактериальной, вирусной, пневмоцистной); 3) утоплением; 4) ингаляцией токсичных веществ; 5) ушибом легкого — в понятие «острое повреждение легких» (ОПЛ). Под ОРДС было предложено понимать ОПЛ, при котором индекс оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)¹ равен или ниже 200 [8]. Эта концепция приобрела весьма широкое распространение, но с ней трудно согласиться, т. к. все пять перечисленных патологических процессов имеют разную этиологию, разные клинико-рентгенологические проявления и требуют разной терапии, включая и различные режимы респираторной поддержки. Патогенез различных форм ОПЛ неодинаков, это справедливо даже для утопления в пресной и морской воде. Кроме того, при ОПЛ дыхательная недостаточность возникает, как правило, *in situ* (кроме пневмонии) в отличие от ОРДС, важнейшая характеристика которого заключается в отсроченном поражении легких.

Более правильным, чем ОПЛ, нам представляется прежний термин «острая паренхиматозная дыхательная недостаточность» [9] как этиопатогенетическое понятие, включающее в себя все формы поражения легких. Целесообразно разделить острую паренхиматозную дыхательную недостаточность на: а) формы, при которых легкие поражаются со стороны альвеол (именно это происходит при ОПЛ, если следовать ныне общепринятой терминологии); б) формы, при которой легкие поражаются со стороны кровотока, в известной мере вторично. Во второй вид с абсолютной точностью вписывается внелегочный ОРДС, который нельзя считать просто тяжелой стадией ОПЛ. ОРДС начинается не с первичного прямого воздействия на легкие, а служит вторичным осложнением других внелегочных патологических процессов [10].

Многие исследователи считают, что ОРДС — одно из проявлений острой полиорганной недостаточности, чем бы она ни была вызвана [11]. Однако в ряде случаев поражение легких может происходить вследствие тяжелого состояния больного, а нарушения функции других органов и систем присоединяются на поздних этапах развития синдрома.

В последнее время считается возможным развитие определенных черт ОРДС при терминальных стадиях ряда специфических первичных повреждений легких, имеющих определенный системный характер. Вопрос этот достаточно сложен и мало изучен, но можно согласиться с разделением ОРДС на вторичный (внелегочный) и первичный (легочный), который мы предлагаем выделить в особую

форму в рамках представляемой ниже классификации (см. табл. 1). С возможностью существования двух форм ОРДС согласны и другие авторы [12, 13].

В основе легочного ОРДС лежат первичные специфические поражения легких. Считается, что тяжелое, резистентное к терапии течение ряда первичных заболеваний легких в терминальной стадии приобретает черты ОРДС. В первую очередь, это касается значительного повышения в крови уровня провоспалительных цитокинов (см. ниже). Морфологические изменения в легких могут быть сходными с таковыми при ОРДС, а состояние больных определяется степенью дыхательной недостаточности. Однако определить у конкретного больного, когда ОПЛ превращается в ОРДС, не всегда легко. Вряд ли можно ориентироваться только по индексу оксигенации.

Имеются сообщения, что основными факторами риска легочного ОРДС могут быть: пневмонии тяжелого течения, особенно вызванные *Mycoplasma*, *Chlamydia spp.*, *Varicella* (до 10 %), причем летальность при этом достигает 90 % [14], астматический статус [15], синдром Гудпасчера (пневморенальный синдром), передозировка героина, лечение большими дозами блеомицина, длительный прием амиодарона (Кордарон) [16], так называемая атипичная пневмония или тяжелый острый респираторный синдром, системная эритематозная волчанка, миелома, раковый лимфангит и др. [12, 17–20].

К легочным формам ОРДС могут также приводить агрессивные режимы искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Многочисленными исследованиями показано, что при ИВЛ с постоянным использованием больших дыхательных объемов (> 10 мл/кг) и высокого инспираторного давления (> 35–40 см вод. ст.) в условиях выраженной неравномерности распределения газа в легких возникает высокий риск баро- и волюмотравмы, а также биотравмы альвеол [21–23].

В любом случае легочный ОРДС, как и ОПЛ, в отличие от внелегочного начинается с поражения альвеол. Однако при ОПЛ этиологические факторы — экзогенные, а при легочном ОРДС они имеют эндогенное происхождение. Профилактические и лечебные мероприятия для легочного ОРДС не разработаны, исключением служит тяжелый ОРДС, вызванный агрессивными режимами ИВЛ, для профилактики которого предложена так называемая щадящая вентиляция легких, эффективность которой широко дискутируется.

В настоящее время в литературе наметилась некоторая тенденция объяснять возникновение ОДН и смерть больного от почти любого острого заболевания легких развитием ОРДС. Насколько это правильно и дает ли это что-либо клиницисту в плане выбора тактики лечения, пока неясно.

Внелегочный ОРДС имеет определенные клинико-морфологические фазы развития, причем начальные стадии не характеризуются столь выраженным снижением индекса оксигенации, как это было указано выше.

Сегодня есть необходимость пересмотра установившихся взглядов на определение и классификацию ОРДС. Подобные призывы уже появились в литературе [24].

По нашему мнению, под внелегочным ОРДС следует понимать тяжелую, угрожающую жизни форму острой паренхиматозной дыхательной недостаточности, развивающуюся как *неспецифическая* фазовая реакция вначале непораженных легких на длительные расстройства периферической микроциркуляции с сопутствующей гипоперфузией тканей и возникновением тяжелой и длительной циркуляторной гипоксии [25].

Исходя из изложенного, можно представить классификацию паренхиматозной ОДН следующим образом (табл. 1).

¹ Индекс оксигенации отражает отношение напряжения O_2 в артериальной крови (PaO_2 , в норме равно 100 мм рт. ст.) к фракции O_2 во вдыхаемом газе (FiO_2 — концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе, равна 0,21). Ясно, что есть большая разница, достигается ли PaO_2 100 мм рт. ст. при FiO_2 0,21 или только при FiO_2 0,9. В первом случае индекс равен 479 и все в порядке, во втором — индекс равен 111 и у больного тяжелая дыхательная недостаточность.

Таблица 1. Острая паренхиматозная дыхательная недостаточность

ОПЛ — первичное специфическое поражение легких	Острый респираторный дистресс-синдром	
	Неспецифическое поражение ранее интактных легких (внелегочный ОРДС)	Терминальные стадии первичных специфических поражений легких (легочный ОРДС)
<ul style="list-style-type: none"> • Аспирация • Легочная инфекция (бактериальная, грибковая, вирусная, пневмоцистная) • Утопление • Ингаляция токсичных веществ • Ушиб легкого (по решению согласительной комиссии 1992 г.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелый шок, длительная гипотензия • Сепсис, септический шок • Ожоговый шок • Острый деструктивный панкреатит • Жировая эмболия • Эклампсия • Передозировка героина • Длительный прием амиодарона, большие дозы блеомицина (> 400 мг суммарно), BCNU • Длительная экстракорпоральная перфузия, массивные гемотрансфузии 	<ul style="list-style-type: none"> • Пневмонии тяжелого течения, особенно вызванные <i>Mycoplasma</i>, <i>Chlamydia spp.</i>, <i>Varicella</i> (до 10 %) • Астматический статус • Синдром Гудпасчера (пневморенальный синдром), системная эритематозная волчанка, множественная миелома, раковый лимфангит, так называемый тяжелый острый респираторный синдром и др. • Воздействие ИВЛ

ФАКТОРЫ РИСКА ВНЕЛЕГОЧНОГО ОРДС

Можно выделить наиболее часто встречающиеся факторы риска ОРДС.

- Гиповолемический шок различной этиологии — длительное (> 2 ч) сохранение систолического АД на уровне ниже 80 мм рт. ст. Именно декомпенсированный шок вызывает наиболее тяжелое течение и наибольшую летальность от ОРДС [26, 27]. При тяжелом и длительном шоке ОРДС развивается у 25–27 % пострадавших [28, 29].
- Сепсис, вызванный грамотрицательной флорой (сепсис, вызванный грамотрицательной флорой, приводит к ОРДС у 23 % больных, а грамположительной — только у 8 %) [30]. Для диагноза сепсиса необходимо наличие двух или более из следующих признаков:
 - 1) температура выше 38,5 или ниже 36 °С;
 - 2) число лейкоцитов более $12 \times 10^9/\text{л}$ или менее $3,5 \times 10^9/\text{л}$;
 - 3) установленный гнойный очаг;
 - 4) положительный посев крови на патогенную флору.
 Кроме того, необходимо наличие одного или более из следующих признаков:
 - артериальная гипотензия в течение 2 ч и более (систолическое АД < 80 мм рт. ст.);
 - необходимость длительного применения инотропных препаратов для поддержания среднего АД > 85 мм рт. ст.;
 - общее периферическое сосудистое сопротивление (сопротивление сосудов артериальному кровотоку) ниже $800 \text{ дин/с/см}^{-5,1}$
 - метаболический ацидоз ($\text{BE} < 5 \text{ ммоль/л}$)².

Септический шок — частая, но не обязательная причина развития ОРДС. Среди других причин могут быть:

- множественные переломы (более двух трубчатых костей, перелом костей таза), что часто сопровождается жировой эмболией [25];
- ожог II–III степени более 28 % поверхности тела [17];
- эклампсическая кома (содержание общего белка в плазме ниже 55 г/л; применение больших доз салуретиков для восстановления диуреза) [25];
- острый очаговый некротический панкреатит (активность амилазы, в 3 раза превышающая верхнюю границу нормы) [17].

Следует особо отметить прямую корреляцию степени метаболического ацидоза с частотой и тяжестью развития ОРДС [31].

Факторы, способствующие возникновению ОРДС:

- нерациональный выбор темпа и состава инфузионной терапии (в частности, значительный перевес кристаллоидов над коллоидами в острый период гипово-

лемического шока или отказ от трансфузии донорских эритроцитов при критическом уровне содержания гемоглобина в крови — менее 60 г/л);

- отсутствие коррекции декомпенсированного метаболического ацидоза;
- позднее начало респираторной поддержки, неправильный выбор методики ее проведения;
- поздняя или неправильная коррекция нарушений гемостаза;
- позднее начало и нерациональный выбор антибактериальной терапии.

Большую роль играет также генетическая предрасположенность, иммунный дисбаланс, сопутствующая патология, алкоголизм [32].

Многие тяжелые состояния могут в конечном итоге привести к полиорганной недостаточности, в т. ч. к состоянию, сходному с ОРДС. В то же время ОРДС как таковой имеет принципиальные отличия от синдромов специфического поражения легких, в первую очередь в том, что он развивается после перенесения организмом крайне тяжелого состояния, сопровождающегося выраженными нарушениями периферического кровообращения, причем преимущественно длительными. Тогда основную роль начинает играть не первоначальная причина, вызвавшая циркуляторный кризис, а последний сам по себе. Такие процессы, как аспирация желудочного содержимого, легочная инфекция (бактериальная или вирусная), ингаляция токсичных веществ, ушиб, ранение и радиационное поражение легкого, тромбоз эмболия ветвей легочной артерии, не есть непосредственные причины развития ОРДС. Они приводят к первичному и специфическому поражению органов дыхания: кислотному пневмониту, пневмонии, токсическому бронхиту и альвеолиту, внутрилегочной гематоме, лучевому пульмониту, инфаркту легкого и т. д. В поздних, терминальных, стадиях первичных поражений легких могут возникать процессы, сходные с ОРДС, но терапия ранних стадий специфических поражений легких не идентична лечению ОРДС.

ПАТОГЕНЕЗ ВНЕЛЕГОЧНОГО ОРДС

Эмболия легочных микрососудов

Как уже упоминалось, в основе патогенеза рассматриваемой формы ОРДС лежит не первичное поражение дыхательных путей и паренхимы легких, а внелегочные процессы.

Одним из основных пусковых механизмов ОРДС служат тяжелые нарушения периферического кровообращения на уровне микроциркуляции («кризис микроциркуляции»). При гиповолемии вначале происходит спазм артериол и прекапиллярных сфинктеров в сосудистом русле паренхиматозных и полых органов, кожи, мышц. Начинается развитие тканевой гипоксии и метаболического ацидоза. Если спазм сохраняется в течение длительного

¹ Дина — единица измерения силы в системе единиц ГС. 1 дина равна силе, которая, действуя на массу 1 г, сообщает ей ускорение 1 см/с².

² BE (base excess) — избыток оснований.

времени, наступает парез периферических микрососудов, в капиллярах и метартериолах развивается стаз крови, происходит повреждение эндотелия и повышение проницаемости метартериол и капилляров, что приводит к выходу части плазмы в интерстициальное пространство, т. е. к сгущению крови. В ней начинается слипание форменных элементов, образующих так называемые сладжи. Возникает неравномерное кровенаполнение различных отделов микроциркуляторного русла, в одних из которых доминируют форменные элементы крови, в других — бесклеточная плазма, что одинаково отрицательно влияет на микроциркуляцию и тканевой метаболизм, приводя к углублению гипоксии и ацидоза тканей.

После реанимационных мероприятий и восстановления периферического кровообращения происходит выброс в кровоток микрочастиц различного происхождения (сладжи, микротромбы, обрывки тканей, капли жира), продуктов нарушения гуморального и клеточного иммунитета, воспалительных медиаторов, присущих гипоксии. В результате возникает множественная эмболия микрососудов легких. Происходит перераспределение легочного кровотока и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений. В первую очередь появляются зоны с вентилируемыми, но не перфузируемыми альвеолами, увеличивается отношение мертвого пространства к дыхательному объему (V_D/V_T , в норме не более 0,3). Затем наступает резкое снижение активности сурфактанта и развитие необтурационных ателектазов. Возникают и обтурационные микроателектазы вследствие воздействия лейкотриенов (см. ниже), вызывающих бронхоспазм и отек стенок бронхов. В результате появляются зоны с сохраненной перфузией, но со сниженной или отсутствующей вентиляцией. К циркуляторной гипоксии присоединяется артериальная гипоксемия, развивается гипоксия смешанного типа.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

Один из важных механизмов развития ОРДС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. Как известно, нарушения гемостаза возникают в начале шока любой этиологии и осложняют его течение. Одним из пусковых механизмов развития ДВС-синдрома и первым его морфологическим признаком служит скопление в концевых микрососудах клеток крови — тромбоцитов, лейкоцитов, а также снижение тромборезистентности капилляров вследствие повреждения их эндотелия [33]. Последнее происходит под влиянием биологически активных веществ, свойственных гипоксии (см. ниже), выделяющихся из разрушающихся тромбоцитов, лейкоцитов в сладжах из клеток крови, скапливающихся в микрососудах при шоке из-за медленного кровотока и кислой реакции крови [34, 35]. ДВС-синдром наиболее выражен при массивной кровопотере (геморрагический шок), но возможен в той или иной степени при всех тяжелых и длительных нарушениях периферической микроциркуляции.

Выраженные симптомы ДВС, пока еще компенсированные повышенной тромбиновой активностью плазмы, отмечаются уже через 6–8 ч после восстановления кровообращения [28]. В это же время в плазме появляются отсутствующие в норме растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКФМ) — поврежденных тромбином молекул фибриногена — и D-димеры, что свидетельствует о накоплении продуктов деградации фибрина под воздействием пламина. Самым важным фактором компенсации гиперкоагуляции и профилактики микротромбозов на

этой стадии служит сохраняющаяся еще функция системы пламиноген—пламин. В этот период, если и происходит отложение фибрина в микрососудах легких, его нити разрушаются пламином.

Через 10–12 ч сохраняются все описанные выше нарушения, но начинается угнетение системы пламиноген—пламин (замедление фибринолиза в плазме). К концу 1-го дня отмеченные нарушения гемокоагуляции прогрессируют: усиливается гиперкоагуляция, повышение уровня тромбина в крови, тромбоцитопения. Нарастает угнетение фибринолитической активности плазмы, происходит снижение активности протромбинового комплекса и анти-тромбина III. Наступает дефицит факторов свертывания, и происходят грубые нарушения фибринообразования, высокое содержание фибриногена поддерживается в основном за счет его патологических форм — РКФМ. При генерализованной инфекции большую роль в активации свертывания крови могут играть компоненты бактериальных клеток (эндотоксин, экзотоксин — стафилококковый α -гемолизин), которые индуцируют синтез цитокинов и генерализованную воспалительную реакцию. Наиболее высоким прокоагуляционным потенциалом обладает интерлейкин-6 (ИЛ-6). Экспрессия тканевого фактора (ТФ) приводит к связыванию плазменного фактора VIIa и образованию комплекса ТФ—VIIa, способного активировать факторы IX и X. В результате появляется большое количество тромбина. Образование фибрина под влиянием гиперпродукции тромбина вызывает подавление физиологических противосвертывающих систем.

Сочетание микроэмболии с тромбозом микрососудов вызывает нарушение не только микроциркуляции, но и газообмена в легких еще до повреждения альвеол. Наступает значительное увеличение межэндотелиальных промежутков в легочных микрососудах, что приводит к значительному повышению проницаемости последних.

Воздействие биологически активных веществ

Одновременно с началом развития ДВС-синдрома начинается выраженная реакция организма на гипоксические и некротические изменения в тканях, а также на проникновение в кровь бактерий и токсинов бактериальных оболочек (липополисахаридов). При этом некоторые авторы считают, что в основе ОРДС лежит общая неспецифическая воспалительная реакция на воздействие различных патогенных факторов [17, 36, 37]. Возникает генерализованный фагоцитоз, происходит активация лейкоцитов и целой цепи медиаторов.

В результате тканевой гипоксии в макрофагах, лейкоцитах и эндотелиальных клетках усиливается перекисное окисление липидов с образованием свободных кислородных радикалов, гидроперекисей липидов: перекиси водорода (H_2O_2), гидроксила (OH^-) и супероксида (O_2^-), которые оказывают прямое повреждающее воздействие на эндотелиальную мембрану. Из поврежденных тучных клеток легких (альвеолоцитов II) высвобождается ряд протеолитических ферментов, а также гистамин. Повышение содержания в крови гистамина усиливает бронхоспазм и посткапиллярную вазоконстрикцию, что приводит к возрастанию легочного капиллярного давления и увеличению выхода жидкости в интерстиций.

Другой группой медиаторов служат цитокины. К ним относятся интерлейкины (ИЛ-1–18), интерфероны (ИФН- α , - β , - γ), факторы некроза опухоли — кахектины (ФНО- α , - β), колониестимулирующие факторы (гранулоцитарный, макрофагальный, гранулоцитарно-макрофагальный), факторы роста. Высвобождению и активации цитокинов, особенно

ИЛ-1, -2, -6 и -10, а также ФНО и фактору, активирующему тромбоциты, отводится большая роль в развитии начальных стадий ОРДС, особенно если его причиной служит сепсис. В последнее время большое внимание уделяется также ИЛ-8, с повышенным уровнем которого в бронхоальвеолярной жидкости прямо коррелирует степень гипоксемии [38]. Цитокины повреждают эндотелий легочных капилляров, усиливают агрегацию тромбоцитов, что приводит к массивному поступлению в кровоток тромбопластина, развитию ДВС крови, повышению проницаемости легочных капилляров, сужению артериол и нарушению дыхательных функций легких. ИЛ-2, -4, -6 и -8 усиливают метаболизм арахидоновой кислоты [39]. Фактор активации тромбоцитов, образующийся в активированных гипоксией макрофагах, тромбоцитах и лейкоцитах, вызывает легочную гипертензию, бронхоспазм и оказывает отрицательное инотропное влияние на сердце [40]. Возрастает катаболизм, повышается температура тела и потребность тканей в кислороде [26].

Все же необходимо отметить, что роль цитокинов в патогенезе ОРДС нельзя считать окончательно установленной. Например, есть исследование, показывающее, что одна из фракций группы ФНО способствует существенному улучшению клиренса жидкости из альвеол при моделировании отека легких в эксперименте [41].

Особая роль в патогенезе ОРДС отводится эйкозаноидам — продуктам обмена арахидоновой кислоты (тромбоксан A_2 , лейкотриены) [42–46]. Тромбоксан A_2 — вазоконстриктор, вызывает агрегацию тромбоцитов, секвестрацию нейтрофилов в легких и повреждает эндотелий капилляров [47]. Одновременно в крови снижается содержание простагландина, антагониста тромбоксана A_2 [48]. Лейкотриены вызывают спазм не только микрососудов, но и бронхов, нарушают продукцию сурфактанта пневмоцитами. Даже если количество сурфактанта в альвеолах не уменьшается, его свойства существенно изменяются [49]. Это ведет к нарушению проходимости бронхиол, микроателектазированию альвеол на фоне образования гиалиновых мембран.

К другой группе эйкозаноидов относятся простагландины E_1 и E_2 . Они вызывают агрегацию лейкоцитов и усиливают адгезивные свойства эндотелиальных клеток, сужают бронхи и сосуды малого круга кровообращения, активируют калликреин-кининовую систему, комплемент, ДВС крови.

Важную роль в развитии нарушений легочной и системной гемодинамики играет оксид азота (NO) — мощный вазодилататор, способствующий развитию вазоплегии. NO считается одним из важнейших регуляторов тканевого и внутриклеточного метаболизма, участвует в управлении сосудистым тонусом, сердечной сократимостью, синтезом белков, АТФ и ДНК, агрегацией тромбоцитов [50–52, и др.]. NO непрерывно синтезируется в тканях и моноцитах, клетках эпителия бронхов, альвеолярных макрофагах и тучных клетках, а также эндотелиоцитах и гладких миоцитах легочных сосудов. Образование NO усиливается под воздействием воспаления, продуцируемого цитокинами (ИЛ- 1β , ФНО- α , ИФН- γ) [37]. Молекула NO разрушается быстро (через 5–30 с после ее возникновения) и способна воздействовать только на ближайшие клетки, но это происходит при очень низких концентрациях NO [53]. Одним из повреждающих эффектов NO при его избыточном накоплении в тканях служит дилатация артериол, что приводит к замедлению капиллярного кровотока, а также воздействию на эластазу и ИЛ-8 [54].

Развитие ОРДС тесно связано с активацией каскада комплемента. Компоненты комплемента $C3a$ и $C5a$

стимулируют нейтрофилы и, хотя усиливают фагоцитоз, одновременно повышают проницаемость сосудистой стенки, служат прямыми анафилотоксинами, способными активировать тучные клетки альвеол [55].

Повреждающее влияние на легкие оказывают также медиаторные и гормональные амины и кинины, которые активируются фактором XII свертывания крови (фактор Хагемана), что приводит к секвестрации нейтрофилов, дальнейшему нарушению системной и легочной микроциркуляции и повышению проницаемости капилляров. Выброс брадикинина усиливает спазм сосудов за счет превращения ангиотензина I в ангиотензин II.

Большое значение в запуске генерализованной неспецифической воспалительной реакции в организме при развитии ОРДС имеет активация в условиях прогрессирующей гипоксии не только тромбоцитов, но и лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты). Это происходит под влиянием цитокинов, протеолитических ферментов (активация каскада комплемента), лейкотриенов. Активированные, находящиеся в состоянии адгезии, агрегации и последующей дегрануляции нейтрофилы и моноциты высвобождают протеазы (катепсины, эластазу, коллагеназу), которые также разрушают мембраны эндотелия капилляров. Реакция повреждения эндотелия принимает каскадный характер [56, 57]. Протеазы активированных лейкоцитов повреждают не только эндотелий капилляров, но и базальную мембрану. Особенно это относится к эластазе. Указанные процессы происходят не только в легких, но и других органах [58].

Считается, что одними из ведущих механизмов ОРДС при сепсисе служат воздействие этиологического фактора на клетки-мишени и модуляция процесса транскрипции генов, ответственных за синтез медиаторов воспаления. Ключевое звено в этом процессе — активация транскрипционного ядерного фактора каппа В (NF κ B). Это приводит к повышению выработки цитокинов, NO, свободных радикалов, молекул адгезии, эйкозаноидов, протеаз, эндотелина и др. [32].

При ОРДС снижено содержание в тканях фибронектина, белка, который в норме служит «биологическим клеем», способствующим прикреплению клеток эндотелия к базальной мембране и укреплению стыков между ними.

В результате описанных процессов развивается общая, быстро возникающая во всем организме неспецифическая воспалительная реакция. В зависимости от этиологии ОРДС она способна играть главенствующую роль (при сепсисе, перитоните) или вызываться некротическими процессами в тканях, развивающимися в результате нарушений микроциркуляции. Неспецифическая воспалительная реакция после перенесенного гиповолемического шока, который не связан с наличием в организме первичного инфекционного процесса, возникает очень быстро, уже в начале 2-го дня после восстановления перфузии тканей.

Описанные выше сложные взаимоотношения многочисленных цитокинов получили название «самоподдерживающаяся биохимическая буря». Однако нельзя исключить, что некоторые медиаторы воспаления — не столько участники патогенеза ОРДС, сколько маркеры происходящих процессов [37, 41]. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Возможно также, что организм реагирует на появление в кровотоке множества сладжей и микротромбов из элементов крови с измененными физико-химическими свойствами как на массивную инвазию чужеродного белка, что мобилизует многочисленные звенья иммунитета.

Легочная гипертензия, накопление внесосудистой воды, нарушение функции сурфактанта

Диссеминированная эмболия микрососудов легких, воздействие медиаторов воспаления, гипоксическая вазоконстрикция и спазм прекапиллярных сфинктеров приводят к повышению давления в легочной артерии (в норме систолическое — 15–30 мм рт. ст., диастолическое — 5–15 мм рт. ст., среднее — 10–20 мм рт. ст.). Повреждение эндотелия капилляров и стаз в них, а также легочная гипертензия вызывают выход жидкости в интерстиций с развитием интерстициального (некардиогенного) отека легких, при этом давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА, в норме 5–15 мм рт. ст.) практически не повышается. Содержание внесосудистой воды в легких (в норме около 6 мл/кг массы) увеличивается в 3–5 раз, в поздних стадиях ОРДС — до 10 раз [36]. Нарушения легочной микроциркуляции приводят к гипоксии пневмоцитов II порядка, что вызывает падение продукции и активности сурфактанта, резко возрастает поверхностное натяжение в альвеолах, развиваются множественные необтурационные ателектазы, чему способствует интерстициальный отек, сдавливающий альвеолы извне. Вообще для ОРДС характерно поражение в первую очередь интерстиция легких, обеднение его эластином и фибронектином.

Банальные воспалительные гнойные процессы, генерализация инфекции

Если даже ОРДС не вызван сепсисом, к асептической воспалительной реакции быстро присоединяются инфекционные процессы. В толстой кишке активно размножаются сапрофиты, которые становятся патогенными. Это сопровождается их перемещением вверх, вначале в тонкий кишечник, желчные протоки печени, двенадцатиперстную кишку, желудок, пищевод, носоглотку, где в норме их нет. Из носоглотки грамотрицательная флора легко переходит в трахею и бронхи, вызывая развитие пневмоний, особенно при наличии эндотрахеальной трубки. Через неповрежденную кишечную стенку микробы на 3–4-й день после развития ОРДС транслицируются в полость брюшины, вызывая иногда воспалительные изменения, гнойные абсцессы брюшной полости, перитониты, особенно у больных после операции.

При ОРДС очень быстро, буквально через несколько часов после развития шока, нарушается равномерность вентиляционно-перфузионных отношений, увеличение отношения V_D/V_T . Для ранних стадий процесса (1–2-й день после перенесенного кризиса микроциркуляции) типично накопление внесосудистой воды в легких [32], нарастающее микроателектазирование, что сопровождается снижением растяжимости легких, нарушением их дыхательных функций. Однако коллагеновые структуры легких пока еще остаются относительно сохранными. Несмотря на нарастающее шунтирование крови, PaO_2 (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови) удается поддерживать на удовлетворительном уровне благодаря увеличению FiO_2 (концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе). При более поздних стадиях ОРДС (3–4-й день) дальнейшее ателектазирование замедляется, но растяжимость продолжает падать за счет присоединения к интерстициальному отеку легких альвеолярного. Резко снижается стабильность коллагеновых структур, гипоксемия становится резистентной к увеличению концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси. Значительную роль начинает играть фиброз, который может необратимо снижать объем вентилируемых зон.

Для ОРДС характерно раннее нарушение метаболических (недыхательных) функций легких. Напомним основные из них.

Как известно, к этим функциям относятся: синтез и секреция поверхностно-активных веществ — сурфактантов, участие в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови, участие в регуляции гемодинамики, в частности, через метаболизм биологически активных веществ (кинины, простагландины, катехоламины, серотонин, гистамин, цитокины и др.), участие в белковом, углеводном, жировом обменах (биосинтез аминокислот, липидов, АТФ, метаболизм молочной и пировиноградной кислот, продукция лактата и т. д.), участие в иммунитете (захват и секреция в кровеносное русло иммуноглобулинов). Значимым моментом обмена белков в легких служит синтез коллагена, который играет важную роль в развитии интерстициального фиброза легких [59].

В ранний период ОРДС нарушается как содержание сурфактантов в альвеолярной жидкости, так и их свойства, в результате чего повышается поверхностное натяжение в альвеолах и возникают необтурационные ателектазы (см. выше).

Легкие в норме могут инактивировать лишь незначительное количество гистамина, поступающего в них со смешанной венозной кровью. При ОРДС эта способность практически сводится на нет. Вследствие этого происходит сочетанный выброс из легких в кровь неинaktivированного гистамина и протеолитических ферментов, что активно влияет на увеличение проницаемости клеточных мембран и развитие отека периваскулярного пространства в легких.

В отличие от гистамина, легкие инактивируют 95 % проходящего через них серотонина. Нарушение серотонин-инактивирующего механизма усиливает процесс образования фибробластов и способствует развитию интерстициального фиброза. Повышенное содержание серотонина оказывает выраженное влияние на гемо- и лимфодинамику малого круга кровообращения, участвует в развитии патологических реакций легких на гипоксию, гиперкапнию, кровопотерю. Серотонин также усиливает агрегацию тромбоцитов и повышает склонность к тромбообразованию, служит активным вазоконстриктором для легочных артериол и вен и таким образом принимает участие в формировании легочной гипертензии и некардиогенного отека легких.

В сильно упрощенном варианте патогенез ОРДС можно представить в виде схемы (рис. 1).

Важная в практическом отношении особенность ОРДС — неомогенность поражения легких [60]. Процесс развития неспецифического поражения идет, как правило, диффузно, но с разной скоростью в различных участках легочной ткани, особенно в поздний период. Естественно, что ателектазирование начинается в первую очередь в зависимых участках легких (т. е. в задних, если больной лежит на спине). Эти зоны, в которых создается наибольший объем перфузии (гравитационный фактор) и в наибольшей степени затруднена альвеолярная вентиляция (они сдавлены вышележащими отделами легочной ткани), ответственны прежде всего за возрастание шунтирования крови. Неомогенность поражения легких приводит к тому, что зоны с чрезвычайно низкой растяжимостью могут соседствовать с относительно мало измененными участками легочной паренхимы [60].

При ОРДС в легких в зависимости от состояния альвеол можно выделить четыре зоны [61, 62].

1. Наиболее податливые, легко растяжимые альвеолы, не пораженные патологическим процессом. При ИВЛ они первыми и в наибольшей степени наполняются вдуваемым газом и перерастягиваются. Эту неболь-

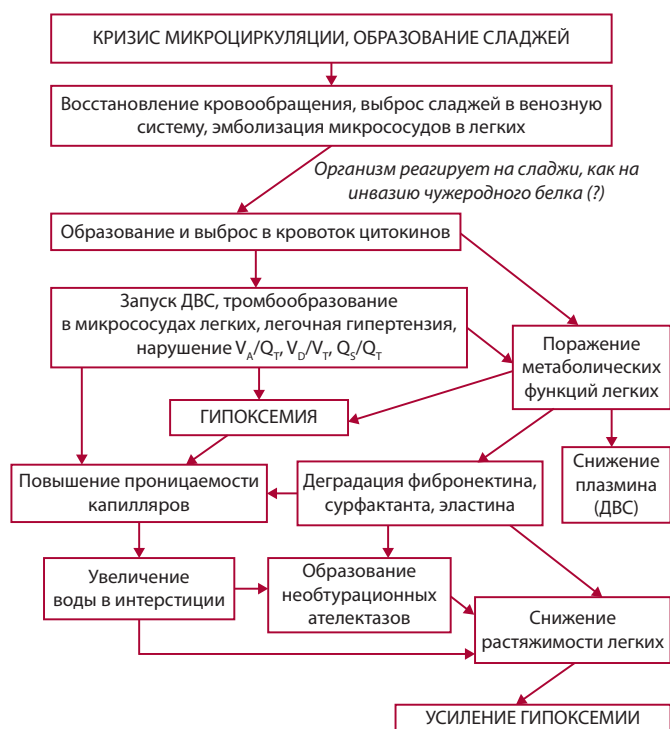


Рис. 1. Упрощенная схема патогенеза внелегочного ОРДС

- шую по объему зону, располагающуюся обычно в вентральных отделах легких, называют «легкие новорожденного (baby lung)» [63].
- Относительно здоровые альвеолы, они сохраняют свою структуру, но меньше подвержены перерастяжению, чем «baby lung» и располагаются дорсальнее последних. В конце выдоха они не спадаются.
 - Поврежденные патологическим процессом нестабильные альвеолы. Структура их стенки нарушена, активность сурфактанта значительно снижена. Эти альвеолы при выдохе спадаются (коллабируются), чтобы снова раскрыть их при вдохе, требуется значительное давление — 40–60 см вод. ст. и более. Возникает так называемый RECOREX-phenomena (repetive collapse and re-expansion). Систематическое захлопывание и повторное раскрытие нестабильных альвеол способствуют еще большему повреждению сурфактанта, а также образованию в их стенках и выбросу в кровь провоспалительных медиаторов, участвующих в механизмах развития ОРДС (см. выше). Эти зоны располагаются еще дорсальнее, преимущественно в гравитационно зависимых отделах легких.
 - «Затопленные» альвеолы, их просвет заполнен отечной жидкостью, слущенными альвеолоцитами, они постоянно находятся в состоянии ателектаза, и чтобы раскрыть их при вдохе, необходимо применить чрезвычайно высокое давление — более 150 см вод. ст., которое, естественно, никогда не используется. Зоны этих альвеол — наиболее гравитационно зависимые дорсальные отделы легких.

ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ ВНЕЛЕГОЧНОГО ОРДС

По решению упомянутых выше согласительных комиссий диагноз ОРДС может быть поставлен при следующих условиях.

- Острое начало.
- Гипоксемия с отношением $PaO_2/FiO_2 < 200$, независимо от применения положительного давления в конце выдоха (ПДКВ).

- На прямой рентгенограмме грудной клетки видны инфильтраты в обоих легких (т. е. двустороннее поражение).
- ДЗЛА < 18 мм рт. ст., т. е. отсутствует первичная левожелудочковая недостаточность.

Однако приведенные диагностические критерии 2 и 3 можно признать справедливыми только для поздних стадий ОРДС. На ранних стадиях процесса гипоксемия не столь выражена и может быть ликвидирована правильно подобранным уровнем ПДКВ, а также специальными режимами ИВЛ. ОРДС далеко не всегда начинается с рентгенологических проявлений двустороннего поражения легких. Кроме того, определение величины ДЗЛА нельзя рекомендовать как рутинную диагностическую процедуру.

Можно предложить другие характерные черты ОРДС, имеющие, на наш взгляд, большее значение для клинициста.

- Имел место воздействующий фактор (шок, сепсис и др.).
- «Светлый промежуток» между воздействующим фактором и началом клинических проявлений (от 10–12 ч до 2–3 дней).
- Раннее поражение метаболических функций, прогрессирующее снижение растяжимости легких и накопление внесосудистой жидкости в легких.
- Гипоксемия, резистентная к ингаляции кислорода, при отсутствии данных за острую сердечную недостаточность.
- Нарастающее увеличение функционального мертвого пространства (отношения V_D/V_T).

Существование «светлого промежутка» имеет принципиальное значение, т. к. при наличии факторов риска ОРДС (см. ниже) есть возможность провести ряд профилактических мероприятий.

Поражение метаболических функций легких можно распознать по коагулограмме (снижение фибринолитической активности крови). Растяжимость легких (C) измеряют в режиме мониторинга современные респираторы. При отсутствии такового можно использовать простой расчет: $C = V_T / P_{peak}$, где V_T — дыхательный объем (в мл), P_{peak} — максимальное (пиковое) давление в дыхательных путях при вдохе (в см вод. ст.)¹.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ВНЕЛЕГОЧНОМ ОРДС

Морфологические изменения в легких при ОРДС можно весьма условно разделить на три стадии: 1) экссудативная или острая; 2) пролиферативная; 3) развитие воспаления и фиброза в зависимости от превалирования того или иного процесса.

Для I стадии характерно появление тромбов в микрососудах легких, скопление в них лейкоцитов. Начинается отек интерстициальной ткани, появляются микроателектазы. Начинается разрушение эпителия мелких бронхов и утолщение их стенок [64].

Во II стадии в легких нарастает число необтурационных микроателектазов, они становятся диссеминированными. Отек интерстиция нарастает, возникают кровоизлияния и очаги воспаления. В просвете многих альвеол появляются жидкость, богатая белком, нити фибрина, слущенные альвеолоциты. В стенках альвеол образуются гиалиновые мембраны, способные нарушать диффузию кислорода. Разрушаются межальвеолярные перегородки.

В III стадии увеличивается количество гиалиновых мембран, развивается фиброз и облитерация альвеол, появляются очаги абсцедирования.

¹ Правильнее использовать не P_{peak} , а давление инспираторной паузы (плато) — P_{plat} .

Необходимо подчеркнуть, что при ОРДС патологические процессы происходят с разной скоростью в различных участках легких, поэтому в последних одновременно существуют четыре вида альвеолярных пространств, описанные выше.

В настоящее время предлагается рассматривать легкие, пораженные ОРДС, как мокрую губку (sponge lung) [65, 66]. В намоченной губке жидкость стекает в нижележащие отделы, вытесняя оттуда воздух, который перемещается в верхние отделы. Так и в легких при ОРДС: если больной лежит на спине, перфузируются в основном дорсальные, гравитационно зависимые отделы легких, а вентиляция осуществляется в основном в вентральных, наиболее податливых зонах. По мере развития ОРДС в дорсальных отделах легких значительно снижается остаточный объем, а следовательно, и функциональная остаточная емкость [60].

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ОРДС

Развитие внелегочного ОРДС можно разделить на четыре стадии [67, 68].

I стадия. Как было указано выше, для внелегочного ОРДС характерен «светлый промежуток» от нескольких часов до 2–3 дней с момента восстановления периферического кровообращения до появления признаков ОДН. При этом сознание ясное. Настораживающими признаками считаются умеренная одышка, дыхание через полукрытый рот, прерывистая речь, сохраняющаяся тахикардия (90–110 уд./мин), АД нормальное, но повышается при легкой физической нагрузке. В задних отделах легких дыхание становится жестким. Может быть непродуктивный кашель. Индекс оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) обычно выше 300, но отмечается некоторое снижение PaCO_2 (до 34–32 мм рт. ст.)¹. На прямой рентгенограмме легких изменений может не быть, однако у некоторых больных выявляются полнокровие легких, ячеистая деформация (мелко- и среднетельность) на фоне усиленного легочного рисунка. Эта картина может предшествовать развитию клинических проявлений ОРДС.

Основные усилия врача в этот период должны быть направлены на профилактику дальнейшего развития ОРДС, если у больного имеют место перечисленные выше факторы риска его возникновения. Прежде всего, необходимо обратить внимание на восстановление полноценного периферического кровообращения (сосудорасширяющие препараты), устранение метаболического ацидоза, предотвращение ДВС-синдрома (прямые антикоагулянты, свежезамороженная плазма) под контролем за коагулограммой, иногда 2–3 раза в сутки. Обычная ингаляция кислорода через катетеры или маску малоэффективна, при прогрессирующем снижении PaO_2 требуется вспомогательная вентиляция легких в режиме постоянно положительного давления (дозированное сопротивление выдоху). Рекомендуются введение противовоспалительных препаратов и кортикостероидов (например, преднизолон в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела), частые повороты больного в кровати, если это не противопоказано. Уже в этот период целесообразна консультация реаниматолога.

II стадия. В конце 2-го — начале 3-го дня (иногда немного позже) наступает ухудшение состояния пациента, в некоторых случаях — очень резкое. Первыми признаками чаще бывают изменения психики: больные становятся беспокойными, у части из них отмечается неадекватность

¹ В норме напряжение двуокиси углерода в артериальной крови (PaCO_2) равно 35–45 мм рт. ст. Нарастающее снижение PaCO_2 — опасный признак, свидетельствующий о прогрессирующей гипоксии.

поведения. Дыхание и пульс учащаются при нормальной температуре тела, ЧСС 110–120 уд./мин, повышается АД. У лиц молодого и среднего возраста, не страдавших ранее артериальной гипертензией, систолическое АД может подниматься до 160–170 мм рт. ст. При аускультации появляется жесткое дыхание над всеми легочными полями, иногда — сухие хрипы в заднебоковых отделах. Выявляется артериальная гипоксемия: индекс оксигенации снижен до 250–200; PaCO_2 , как правило, снижено (30–32 мм рт. ст.) за счет спонтанной гипервентиляции. На прямой рентгенограмме легких видны усиление сосудистого рисунка, ячеистая деформация легочного рисунка, появляются мелкоочаговые тени в периферических отделах.

Считаем необходимым подчеркнуть, что при появлении признаков II стадии ОРДС пациент должен быть переведен в высококвалифицированное отделение реанимации и интенсивной терапии, имеющее опыт в лечении таких больных и располагающее соответствующим оснащением, ибо уже на этом этапе возникают показания к осуществлению респираторной поддержки — специальных методов вспомогательной и искусственной вентиляции легких, к применению экстракорпоральной детоксикации и других приемов интенсивной терапии.

III стадия. Эта стадия обычно развивается на 2–3-й день от начала поражения легких, но иногда возникает немного раньше или позже. Появляются четкие признаки ОДН. Больные, как правило, уже не могут обеспечить себя самостоятельным дыханием и нуждаются в респираторной поддержке, которую правильнее начинать уже во II стадии ОРДС. Сознание спутано, сопор. Резкая одышка, частота дыхания 30–40 в минуту, в дыхании принимают участие дополнительные и вспомогательные мышцы. В легких жесткость дыхания нарастает, возникает бронхиальный оттенок дыхания и даже «амфорическое» дыхание, что свидетельствует об «опеченении» участков легочной ткани. Примерно у половины больных в этих зонах обычно начинают выслушиваться влажные хрипы. Также в заднебоковых отделах можно обнаружить участки резко ослабленного дыхания с притуплением перкуторного тона над ними, эти зоны имеют тенденцию к расширению. Индекс оксигенации ниже 200, гипоксемия не устраняется ингаляцией кислорода (шунтирование превышает 30–50 % сердечного выброса), и даже при ИВЛ с ПДКВ с ней трудно справиться. Выраженная стойкая тахикардия, ЧСС > 120 уд./мин. На этой стадии нередко появляются первые признаки полиорганной недостаточности — нарушение функции кишечника и почек. Временами без видимых причин наблюдаются периоды олигурии, но плотность мочи не снижена (1015–1020) и осмолярность нормальная (400–500 мосм/л). Впрочем, преренальная олигурия может развиваться и в более ранний срок, до появления выраженных признаков ОДН. На рентгенограмме легких видны сливающиеся тени с обеих сторон, но их может быть больше с одной стороны. Диффузный интерстициальный отек с обильными пятнистыми тенями, разной степени понижения прозрачности средних и нижних легочных полей. Отмечается симптом «воздушной бронхографии»: видны просветления по ходу крупных и средних бронхов. Может быть выпот в плевральной полости, обычно с одной стороны.

IV стадия. При прогрессировании процесса она обычно развивается на 4–5-й день, иногда позже. В этот период на первый план выходят симптомы, обусловленные значительным сокращением дыхательной поверхности легких из-за присоединившейся инфекции и наложения на неспецифические изменения в легких банальных воспалительных фокусов. Возникают гнойный трахеобронхит и пневмония

(у $1/3$ пациентов — нозокомиальная), которые имеют тенденцию к быстрому распространению и абсцедированию. Очень часто развивается сепсис. На фоне генерализации инфекции начинается вторая волна поражения паренхиматозных органов: почек, печени, поджелудочной железы (полиорганная недостаточность). Особенно часто вовлекается желудок и кишечник (эрозии слизистой оболочки, острые язвы, зачастую с кровотечением из них). Сознание отсутствует. Кожные покровы цианотичны. В задних отделах легких дыхание резко ослаблено. Из трахеи в большом количестве выделяется гнойная мокрота, часто густая и зловонная. При бронхоскопии определяется распространенный эндобронхит II–III степени. Выраженная гипоксемия, индекс оксигенации ниже 100. Несмотря на ИВЛ, появляется и нарастает трудно устранимая гиперкапния. Выраженная тахикардия, ЧСС 140 уд./мин и более. У пожилых пациентов часто наблюдаются нарушения ритма — от экстрасистолии до мерцания предсердий. АД с тенденцией к снижению. Появляются признаки сердечной недостаточности: падает сердечный индекс, в легких выслушиваются влажные хрипы. Может быть обнаружен выпот в перикарде. Уменьшается темп выделения мочи, снижается ее плотность (< 1010), увеличивается печень, появляется пастозность конечностей и заднебоковых поверхностей туловища, могут быть отеки тыльной поверхности кистей. Живот вздут, перистальтические шумы ослаблены или отсутствуют. В отлогах участках иногда определяется выпот. Часто возникают желудочно-кишечные кровотечения. На рентгенограмме резкое снижение прозрачности легочного фона с обеих сторон как за счет диффузного отека, так и уплотнения легочной паренхимы, множественные хлопьевидные тени («снежная буря») во всех отделах. Появляются признаки альвеолярного отека. В плевральных полостях выпот.

Следует отметить, что гиалиновые мембраны в альвеолах могут вызывать истинные нарушения диффузии в легких и ОРДС — по-видимому, одна из немногих форм ОДН, при которой развивается истинная диффузионная дыхательная недостаточность.

Имеются некоторые рентгенологические различия между внелегочным и легочным ОРДС: считается, что при первом поражении легких выглядит более симметричным, чем при втором [69].

Для оценки тяжести поражения легких при ОРДС обычно используют простую шкалу (Lung Injury Score — LIS), предложенную J.P. Murray и соавт. в 1988 г., в которой учитывается рентгенологическая картина в легких, степень гипоксемии по отношению PaO_2/FiO_2 , уровень ПДКВ, необходимый для поддержания адекватной оксигенации, и растяжимость легких [70] (табл. 2).

Таблица 2. Шкала тяжести поражения легких [70]

Рентгенограмма	Баллы	Гипоксемия	Баллы
Инfiltrатов нет	0	$PaO_2/FiO_2 > 300$	0
Инfiltrаты в 1 квадранте	1	$PaO_2/FiO_2 225-299$	1
Инfiltrаты в 2 квадрантах	2	$PaO_2/FiO_2 175-224$	2
Инfiltrаты в 3 квадрантах	3	$PaO_2/FiO_2 100-174$	3
Инfiltrаты в 4 квадрантах	4	$PaO_2/FiO_2 < 100$	4
Необходимое ПДКВ		Растяжимость легких*	
ПДКВ 0–5 см вод. ст.	0	> 80 мл/см вод. ст.	0
ПДКВ 6–8 см вод. ст.	1	60–79 мл/см вод. ст.	1
ПДКВ 9–11 см вод. ст.	2	40–59 мл/см вод. ст.	2
ПДКВ 12–15 см вод. ст.	3	20–39 мл/см вод. ст.	3
ПДКВ > 15 см вод. ст.	4	< 19 мл/см вод. ст.	4

Примечание. Степень поражения легких равна сумме баллов, деленной на число параметров, использованных при оценке: 0 — отсутствие поражения легких; 0,1–2,5 — умеренное поражение легких; более 2,5 — тяжелое поражение легких.

* Если для ИВЛ используют респиратор, не дающий возможности определить растяжимость легких, можно провести простой расчет: дыхательный объем, деленный на давление в конце плато вдоха.

ОСЛОЖНЕНИЯ, ПРОГНОЗ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ ОРДС

В середине 1970-х годов считалось, что основным прогностический критерий исхода ОРДС — уровень оксигенации артериальной крови в 1-е сутки лечения больного. Однако дальнейшие исследования показали, что даже при восстановлении в течение нескольких первых дней достаточно высокого PaO_2 летальность может достигать 80 % и более [71]. По мнению этих авторов, неблагоприятное прогностическое значение имеют следующие факторы: нарушение функции других органов и систем в ранний период ОРДС, хронические заболевания печени в анамнезе, развитие сепсиса.

Очень плохим прогностическим признаком считается критическая легочная артериальная гипертензия: систолическое давление в легочной артерии выше 40 мм рт. ст.

Кроме того, к неблагоприятным признакам относятся: потребность в более высоком давлении во время вдоха (прогрессирующее снижение растяжимости легких), увеличение альвеолярно-артериального градиента по кислороду, требующее увеличения ПДКВ и повышения FiO_2 , расстройства кровообращения (например, артериальная гипотензия, которая сохраняется, несмотря на возмещение объема циркулирующей крови), не поддающееся коррекции низкое содержание альбумина в плазме [17, 72].

В I и II стадиях ОРДС изменения в легких относительно легко обратимы при своевременном проведении этиотропной и патогенетически обоснованной терапии. Если процесс удается остановить на I стадии, летальность от ОРДС обычно равна 0. При II стадии ОРДС летальность уже достигает 50–55 %. В III стадии эффективность лечения значительно снижается и летальность достигает 65–75 %. В IV стадии ОРДС она составляет уже более 80 %. Проведение ИВЛ пролонгирует жизнь пациентам, но не спасает их. Выживают лишь единичные больные.

Сепсис ко времени смерти обнаруживается приблизительно у 75 % больных с фатальным ОРДС, более чем у 50 % этих пациентов подтверждена полиорганная недостаточность [17].

Частота поражения других органов и систем при ОРДС составляет [71, 72]:

- почки — 40–55 %;
- печень — 12–95 %;
- ЦНС — 7–30 %;
- система пищеварения — 7–30 %;
- сердце — 10–23 %;
- система кроветворения — 0–26 %.

Впрочем, высказывается мнение, что в результате нарушений микроциркуляции сразу начинает развиваться полиорганная недостаточность, а ОРДС всегда бывает ее звеном. С другой стороны, неспецифические изменения в легких протекают заметнее и легче обнаруживаются [73].

При ОРДС помимо легких наиболее часто поражается ЖКТ: стойкие парезы желудка и кишечника, нарушения ферментативных функций, транслокация микробов из кишечника в верхние отделы ЖКТ и даже в верхние дыхательные пути и легкие. В 3,8 % случаев наблюдаются вторичные профузные кровотечения из эрозий и острых язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Помимо обширных пневмоний наблюдаются пиелонефриты, менингоэнцефалиты, миокардиты, панкреатиты, бескаменные холециститы, а также перитониты у оперированных больных. Гнойные воспалительные процессы при тяжелом течении ОРДС возникают у 58,6 % больных [25]. Они развиваются на фоне грубых изменений

иммунитета как клеточного, так и гуморального [73], понижения антибактериальной резистентности у больных [74], а также резкого повышения катаболизма.

Общая летальность от ОРДС (без учета стадии процесса) колеблется, по данным разных авторов, в весьма широких пределах — от 16 до 90 % [75–77]. Авторы не всегда сообщают, что они понимали под ОРДС и какова была стадия процесса у наблюдавшихся ими больных. Все же большинство исследователей приводят общую летальность 50–60 %.

Летальность зависит от причины возникновения ОРДС. Сообщается, что при возникновении ОРДС на фоне септических состояний она составляет 78 %, на фоне ожоговой болезни — 50 %, после искусственного кровообращения — 50 %, после массивных гемотрансфузий — 44 % [78, 79]. Показано, что развитие ОРДС вследствие грамотрицательной бактериемии заканчивается смертью в 90 % случаев; летальность же у больных с грамотрицательной бактериемией, но не осложненной ОРДС составила 55 % [80].

При неспецифическом поражении только легких общая летальность составляет около 40–50 % [81]. При развитии полиорганной недостаточности с вовлечением еще одной системы (кроме легких) она увеличивается до 75 %, а при вовлечении двух систем приближается к 100 % [36].

Тщательно проведенный анализ показывает, что в зависимости от возраста, степени гипоксемии и применявшихся режимов ИВЛ летальность от ОРДС колеблется в пределах от 12 до 90 % [82].

Летальность при ОРДС статистически значимо повышается с увеличением возраста больных на каждые 10 лет: если среди пациентов в возрасте до 70 лет выживает 74,6 %, то в возрасте старше 70 лет — только 50,3 %, при этом длительность пребывания в отделении реанимации для более молодых составляет в среднем 16 дней, а для пациентов старше 70 лет — 21 день [83].

Хотя некоторые авторы сообщают, что в последние годы летальность при ОРДС, вызванном тяжелой травмой, снизилась до 21–25 % за счет применения специальных режимов ИВЛ и более широкого использования экстракорпоральных методов детоксикации и вазоактивных препаратов [84], по мнению большинства, статистически значимого уменьшения смертности не произошло [85, 86].

Исходы у больных с ОРДС можно представить следующим образом [87]:

- быстрое выздоровление — 5 %;
- быстрая смерть — 5–15 %;
- медленное выздоровление — 30–40 %;
- медленное прогрессирование — 25–40 %.

При тщательном анализе причин смерти было выявлено, что в условиях современной респираторной поддержки только 16 % из умерших больных погибли от неустранимой гипоксемии. Наиболее частыми причинами смерти были сепсис и полиорганная недостаточность (49 % погибших) и нарушения функции сердца (15 %) [84–86, 88]. Впрочем, нельзя исключить, что на функцию сердца повлияла наблюдавшаяся в течение определенного времени у этих больных гипоксемия, хотя и устранившаяся за несколько суток до смерти.

Периодически появляются сведения о возможности прогнозировать исход ОРДС по уровню различных маркеров. Так, недавно опубликованы данные, показывающие, что наличие более 60 элементов микрочастиц нейтрофилов в 1 мкл бронхоальвеолярного смыва в 1-й день лечения свидетельствует о хорошем прогнозе [89]. К сожалению, подавляющее большинство прогностических факторов,

основанных на обнаружении в крови или бронхоальвеолярном смыве повышенного содержания других маркеров (цитокинов, продуктов распада сурфактанта и т. п.), а также на прогрессирующем увеличении внесосудистой жидкости в легких, весьма пессимистично.

В целом анализ результатов лечения затрудняется тем, что большинство авторов не разделяют ОРДС и ОПЛ (обычно указывается ОПЛ/ОРДС). Таким образом, летальность от ОРДС искусственно занижается.

Внегочный ОРДС остается крайне тяжелым осложнением целого ряда патологических процессов, и многие вопросы его патогенеза остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения.

Мы не касаемся в этом обзоре сложных и не до конца решенных проблем лечения ОРДС — они относятся к компетенции реаниматологов и требуют отдельного рассмотрения. Нашей задачей было заострить внимание врачей других специальностей на том, что такое ОРДС, почему и как он развивается, какова его клиническая картина и когда пациент должен быть переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руднов В.А., Левит А.Л., Бутров А.В., Звягин А.А. Эпидемиология и факторы риска ОРДС. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. М.: Литтерра, 2007: 26–8.
2. Brewer L.A., Burbank B., Samson P.S., Schiff C.A. The «wet lung» in war casualties. *Am. Surg.* 1946; 123(3): 343–62.
3. Раппопорт Я.Л., Горчакова А.И., Рабинович В.Е. и др. Морфология легких при длительном искусственном кровообращении в эксперименте. *Экспер. хир. и анестезиол.* 1970; 5: 87–90.
4. Золотокрылина Е.С. Лечение осложнений со стороны почек и легких у больных с тяжелой травмой. *Пробл. гематол. и перелив. крови* 1971; 11: 34–8.
5. Hardaway R.M. Microcoagulation in shock. *Am. J. Surg.* 1965; 110(9): 643–54.
6. Moore F.D., Lyons J.H., Pieree S.C. et al. Posttraumatic pulmonary insufficiency pathophysiology of respiratory failures and principles of respiratory care after surgical operations, trauma, hemorrhage, burns, and shock. Philadelphia, 1969.
7. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319–23.
8. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al. Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Consensus Committee. J. Crit. Care* 1994; 9(1): 72–81.
9. Шанин Ю.Н., Костюченко А.Л. Реанимационная терапия острых дыхательных расстройств. В кн.: Реаниматология. Под ред. Г.Н. Цыбуляка. Л., 1975: 39–195.
10. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Свиридов С.В. Что такое острый респираторный дистресс-синдром: есть ли смысл в дискуссии? *Вестн. интенс. тер.* 2006; 4: 53–8.
11. Del Sorbo L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Curr. Opin. Crit. Care* 2011; 17(1): 1–6.
12. Pelosi P., D'Onofrio D., Chiumello D. et al. Pulmonary and extrapulmonary acute distress syndrome are different. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 42: 48S–56S.
13. Thile A.W., Richard J.C., Maggiore S.M. et al. Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance. *Anesthesiology* 2007; 106(2): 212–7.
14. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–54.
15. Чучалин А.Г. Тяжелая астма: актуальная проблема медицины. Лекция на IX конгрессе Европейского респираторного общества. Мадрид, 1999.
16. Chiumello D., Caspani M.L., Andreoni P. et al. A complication of amiodarone infusion. *Eur. J. Emerg. Med.* 2004; 11(2): 102–4.
17. Адроге Г.Дж., Тобин М.Дж. Дыхательная недостаточность: Пер. с англ. М.: Медицина, 2003.
18. Heyland D.K., Groll D., Caeser M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit. Care Med.* 2005; 33(7): 1549–56.
19. Joynt G.M., Antonio G.E., Lam P. et al. Late-stage adult respiratory distress syndrome caused by severe acute respiratory syndrome: abnormal finding at thin-section CT. *Radiology* 2004; 230(2): 339–46.

20. Marmor D.B., Farber J.L., Gottlieb J.E. Acute respiratory distress syndrome due to pulmonary involvement by neoplastic plasma cells in multiple myeloma. *Thorax* 2006; 61(5): 455–6.
21. Rocco Di J., Carney D., Nieman G. The mechanism of ventilator-induced lung injury: role of dynamic alveolar mechanics. In: Yearbook of intensive care and emergency medicine. Ed. by J.L. Vincent. Springer, 2005: 80–92.
22. Slutsky A.S. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116(Suppl.): 9S–15S.
23. Tremblay L.N., Slutsky A.S. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 1998; 110: 482–8.
24. Villar J., Blanco J., Casmarek R.M. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr. Opin. Crit. Care* 2011; 17(1): 13–7.
25. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Медицина, 2003.
26. Shoemaker W.C., Appel P., Czer Z.E.C. et al. Pathogenesis of respiratory failure (ARDS) after haemorrhage and trauma: respiratory patterns preceding the development of ARDS. *Crit. Care Med.* 1980; 8(9): 504–12.
27. Roupie E., Lepage E., Wysocki M. et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intens. Care Med.* 1999; 23(9): 920–9.
28. Золотокрылина Е.С. Стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у больных с массивной кровопотерей и тяжелой сочетанной травмой после реанимации. *Анестезиол. и реаниматол.* 1999; 1: 13–8.
29. Ware B.L., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1334–49.
30. Sessler C.N., Bloomfield G.L., Fowler A.A. Current concepts of sepsis and acute lung injury. *Clin. Chest Med.* 1996; 17(2): 213–35.
31. Eberhard L.W., Morabito D.J., Matthay M.A. et al. Initial severity of metabolic acidosis predicts the development of acute lung injury in severely traumatized patients. *Crit. Care Med.* 2000; 28(1): 125–31.
32. Киров М.Ю., Недашковский Э.В., Кассиль В.Л., Багдаев В.Е. Этиология и патогенез ОРДС. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. М.: Литтерра, 2007: 29–40.
33. Matthay M.A., Zemans R.L. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu. Rev. Pathol.* 2011; 28(6): 147–63.
34. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 1999.
35. Hardaway R.M. Pathology and the physiology of disseminated intravascular coagulation Pathophysiology of shock, apnoea, ischemia. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982: 186–97.
36. Гологорский В.А., Багдаев В.Е., Гельфанд Б.Р. и др. Изменение метаболических функций легких и содержание биологически активных веществ в крови у больных с респираторным дистресс-синдромом. *Анестезиол. и реаниматол.* 1992; 1: 3–11.
37. Flori H.R., Pittet J.-F. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *New Horiz. Sci. Pract. Acute Med.* 1999; 7(3): 287–311.
38. Hirani N., Antonicelli F., Strieter R.M. et al. The regulation of Interleukin-8 by hypoxia in human macrophages: a potential role in the pathogenesis of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Mol. Med.* 2001; 7(10): 685–97.
39. Dembling R.H. Adult respiratory distress syndrome; current concepts. *New Horiz. Sci. Pract. Acute Med.* 1993; 1(3): 388–401.
40. Cane R.D., Gill-Murdoch C.L. Adult respiratory distress syndrome. In: Mechanical ventilatory support. Ed. by M.Ch. Stock, A. Perel, 2nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 49–72.
41. Yang G., Hamacher J., Gershkov B. et al. The dual role of TNF in pulmonary edema. *J. Cardiovasc. Dis. Res.* 2010; 1(1): 29–36.
42. Балуда В.П., Сушкевич Г.Н., Лукьянова Т.И. Роль простагландинов, тромбоксана и простаглицлина в регуляции процесса агрегации. *Патол. физиол. и эксперим. тер.* 1980; 4: 80–5.
43. Булкина Л.С., Чучалин А.Г. Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы. *Рус. мед. журн.* 1998; 6(7): 1116–20.
44. Фермилен Ж., Ферстрейт М. Гемостаз: Пер. с фр. М.: Медицина, 1984.
45. Cook J.A., Gesel J., Haluska P.V., Reines H.D. Prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes and cytochrome P-450 metabolites of arachidonic acid. *New Horiz. Sci. Pract. Acute Med.* 1993; 1(1): 60–9.
46. Petrak R.A., Balk R.A., Bone R.C. Prostaglandins, cyclooxygenase inhibitors and thromboxane synthetase inhibitors in the pathogenesis of multiple systems organ failure. *Crit. Care Clin.* 1989; 5(6): 303–14.
47. Schilling M.K., Gassmann N., Sigurdsson G.H. et al. Role of thromboxane and leukotrien B4 in patients with acute respiratory distress syndrome after oesophagectomy. *BJA Br. J. Anaesth.* 1998; 80(1): 36–40.
48. Slotman G.J., Burchard K.W., Gann D.S. Thromboxane and prostacyclin in clinical acute respiratory failure. *Surg. Resp.* 1985; 1: 1–7.
49. Spragg R.G., Gillard N., Richman P. et al. Acute effects of a single dose of porcine. Effects on patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994; 105(2): 195–202.
50. Мальшев И.Ю., Манухин Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота. *Биохимия* 1998; 63(10): 992–1006.
51. Levine S.J. Bronchial epithelial cell-cytokine interaction in airway inflammation. *J. Invest. Med.* 1995; 43(3): 241–9.
52. Hart C.M. Nitric oxide in adult lung disease. *Chest* 1999; 115(5): 1407–17.
53. Bassoulet C., Lanchamp M., Canet E. Differential immunolocalization of type I, II, III nitric oxide synthase isoforms in murine lung epithelium. *Eur. Respir. J.* 1996; 9(1): 23–24.
54. Cuthbertson B.B., Galley H.F., Webster N.R. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on interleukin-8 and elastase from lipopolysaccharide-stimulated whole blood. *Anesth. Analg.* 1998; 86(2): 427–31.
55. Cane R.D., Gill-Murdoch C.L. Adult respiratory distress syndrome. In: Mechanical ventilatory support. Ed. by M.Ch. Stock, A. Perel, 2nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 249–72.
56. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы. *Вестн. интенс. тер.* 1999; 2: 8–13.
57. Keller G., West M., Cerra F. Multiple systems organ failure modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin activated Kupffer cells. *Ann. Surg.* 1985; 201(1): 87–95.
58. Carrico J., Meakins J., Marshall J. et al. Multiple organ failure syndrome. *Arch. Surg.* 1986; 121(22): 196–208.
59. Козлов И.А., Выжигина М.А., Бархи М.Л. Метаболические функции легких. *Анестезиол. и реаниматол.* 1983; 1: 67–75.
60. Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P., Goodman R. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1701–11.
61. Gattinoni L., Pesenti A. ARDS: the non-homogenous lung. *Facts and hypothesis. Crit. Care Med.* 1987; 6(1): 1–4.
62. Puybasset L., Cluzel P., Chao N. et al. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1644–55.
63. Gattinoni L., Pesenti A. The concept of «baby lung». *Intens. Care Med.* 2005; 31(6): 776–84.
64. Morales M.M., Pires-Neto R.C., Inforsato N. et al. Small airway remodeling in acute respiratory distress syndrome: a study in autopsy lung tissue. *Crit. Care.* 2011; 15(1): R4.
65. Bone R.C. The ARDS lung. New insights from computed tomography. *JAMA* 1993; 294(10): 2134–5.
66. Lowhagen K., Lundin S., Stenqvist O. Regional intratidal gas distribution in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome — assessed by electric impedance tomography. *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76(12): 1024–35.
67. Багдаев В.Е., Кассиль В.Л., Евдокимов Е.А. и др. Клиника и диагностика ОРДС. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. М.: Литтерра, 2007: 68–83.
68. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Халип Х.Х. Механическая вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
69. Goodman L.R., Fumagalli R., Tagliabue P. et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology* 1999; 213(2): 545–52.
70. Murray J.P., Matthay M.A., Luce J.M. et al. An expanded definition of adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138(3): 720–33.
71. Dorinsky P.M., Gade J.F. Mechanism of multiple nonpulmonary organ failure in ARDS. *Chest* 1989; 96(4): 885–92.
72. Zapol W., Lemaire F. Adult respiratory distress syndrome. New York: Marcel Dekker, 1991.
73. Marini J.J., Wheeler A.P. Critical Care medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
74. Врублевский О.П., Мазуров Н.В., Эделева Н.В., Исаева Н.П. Патогенез генерализованных гнойно-септических осложнений у больных с эклампсией и массивной кровопотерей. *Анестезиол. и реаниматол.* 1990; 1: 51–4.
75. Ерофеев В.В., Врублевский О.П., Поликарпова С.В. Бактериологический пейзаж и анализ резистентности возбудителей ГСП к антибактериальным препаратам у больных в постреанимационном периоде. *Анестезиол. и реаниматол.* 1991; 4: 49–53.
76. Amato M.B.P., Barbas C.S.V., Medeiros D.M. et al. Beneficial effects of the «open lung approach» with low distending pressure in acute respiratory distress syndrome: a prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1835–46.
77. Кассиль В.Л., Руднов В.А., Гельфанд Б.Р. Прогноз и летальность при ОРДС. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. М.: Литтерра, 2007: 84–7.
78. Hickling K.G., Henderson S.J., Jackson R. Low mortality rate in ARDS using low volume, pressure limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit. Care Med.* 1994; 22(6): 568–78.
79. Hyers T.M., Fowler A.A. Adult respiratory distress syndrome: causes, morbidity, and mortality. *Fed. Proc.* 1986; 45(1): 25–9.
80. Petty T.L., Bone R.C., Gee M.H. et al. Contemporary clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1992; 101(2): 550–2.
81. Kaplan R.L., Sahn S.A., Petty T.L. Incidence and outcome of the respiratory distress syndrome in gram-negative sepsis. *Arch. Intern. Med.* 1979; 139(8): 867–9.
82. Barton R., Cerra F. The hypermetabolism multiple organ failure syndrome. *Chest* 1989; 96: 1153–8.
83. Villar J., Perez-Mendez L., Basaldua S. et al. Age, plateau pressure and PaO₂/FIO₂ at ARDS onset predict outcome. *Respir. Care* 2011 Jan 21.

84. Ely E.W., Wheeler A.P., Thompson B.T. et al. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress-syndrome. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136(1): 25–36.

85. Navarrete-Navarro P., Rodriguez A., Reynolds N. et al. Acute respiratory distress syndrome among trauma patients: trends in ICU mortality, risk factors, complications and resource utilization. *Intens. Care Med.* 2001; 27(7): 1133–40.

86. Slutsky A.S., Ranieri V.M. Mechanical ventilation: lessons from the ARDSNet trial. *Respir. Res.* 2000; 1(2): 73–7.

87. Matthay M.A., Zemans R.L. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu. Rev. Pathol.* 2011; 28(6): 147–63.

88. Ferring M., Vincent J.L. Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur. Respir. J.* 1997; 10(6): 1297–300.

89. Bellingan G.J. The pulmonary physician in critical care: the pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 2002; 57(6): 540–6.

90. Guervilly C., Lacroix R., Forel J.M. et al. High levels of circulating leukocyte microparticles are associated with better outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2011; 15(1): R31.

