

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-008.4-08:615.816

Ю.С.Полушин, К.Н.Храпов, Д.В.Белицкий, Е.П.Макаренко

ВЛИЯЕТ ЛИ ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА НА ТАКТИКУ РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ?

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова (нач. — проф. А.Б.Белевитин), Санкт-Петербург

Ключевые слова: дистресс-синдром, этиология, тактика лечения.

Введение. Известно, что первое описание острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) было сделано в 1967 г. [5]. Термин «синдром» отражал неселективный ответ легких на различные повреждающие воздействия. В настоящее время под ОРДС по-прежнему понимают типовое проявление диффузной и чрезмерной воспалительной реакции легочной паренхимы на множество различных заболеваний. Диагноз ОРДС устанавливается на основании общепринятых критериев: острого начала, наличия двусторонних инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки, снижения индекса оксигенации (Pa_{O_2}/Fi_{O_2}) менее 200, отсутствия признаков левожелудочковой недостаточности с давлением заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) менее 18 мм рт. ст. [6].

Следует отметить, что перечисленные диагностические критерии крайне неспецифичны, и это во многом естественно, поскольку подразумевается, что ОРДС — типовой процесс, несмотря на различие лежащих в его основе причин. Однако при таком диагностическом подходе к ОРДС может быть отнесена любая тяжелая паренхиматозная дыхательная недостаточность. В то же время известно, что в зависимости от вызвавшего ее заболевания терапевтические воздействия, в том числе и респираторная поддержка, имеют свою специфику.

С учетом сложившейся ситуации в 1994 г. Американско-Европейская Согласительная конференция выделила два патогенетических пути развития ОРДС: прямой (первичный или легочный), когда напрямую повреждается легочная ткань, и непрямой (вторичный или внелегочный), когда повреждение легких развивается вследствие острого системного воспалительного ответа [6]. Причинами прямого повреждения называют: аспирация желудочного содержимого, распространенная легочная инфекция (бактериальная, вирусная, *Pneumocystis*), утопление, ингаляция токсических веществ, ушиб легкого.

Считается, что при легочном ОРДС прямое повреждение затрагивает, в первую очередь, альвеолярный эпителий с развитием локального воспалительного ответа, в то время как при внелегочном ОРДС, главным образом, страдает сосудистый эндотелий. Различия в патогенезе и в морфологии, по-видимому, могут быть выявлены только на ранней стадии развития повреждения легких, так как затем патологический процесс приобретает типовой характер [21]. Наиболее

отчетливо различия между прямым и непрямым легочным повреждением проявляется при ОРДС, обусловленном диффузной пневмонией и абдоминальным сепсисом. В других ситуациях точная идентификация патогенетического пути затруднительна, например, при травме, утоплении или после кардиохирургических операций [27].

Неудовлетворительные результаты лечения пациентов с ОРДС, несмотря на внедрение в практику новых технологий респираторной терапии, вновь порождают интерес к изучению особенностей его развития. Нельзя исключить, что различные патогенетические пути, по которым идет формирование повреждения легких при разных заболеваниях, а также его неодинаковые морфологические проявления могут обусловить различия в механике дыхания и ответах на одну и ту же респираторную поддержку. Вместе с тем, в настоящее время еще неясно, каким именно образом знание особенностей развития ОРДС может улучшить результаты лечения [7]. Именно с учетом этого обстоятельства мы посчитали возможным в очередной раз проанализировать литературу, посвященную данной проблеме.

Эпидемиология. Выявлены множество факторов риска развития ОРДС, вызывающих как прямое, так и не прямое повреждение легких [17, 36]. Однако строгие доказательства, подтверждающие причинно-следственную связь, получены только для сепсиса, травмы, массивной гемотрансфузии, аспирации желудочным содержимым, контузии легких, пневмонии, ингаляционной ожоговой травмы [6]. Прямой механизм развития ОРДС обычно превалирует, ссылки на него встречаются в 47–75% всех исследований [6, 18, 34]. Наиболее частой причиной развития легочного ОРДС является пневмония, внелегочного — сепсис [1]. Однако ретроспективный анализ многоцентрового исследования, проведенного ARDS Network, показал приблизительно равную пропорцию больных с легочным и нелегочным ОРДС [11]. Следует отметить, что изучению различий во встречаемости и летальности между прямым и непрямым ОРДС посвящены всего несколько исследований. Причем метаанализ смертности при легочном и внелегочном ОРДС не выявил каких-либо различий [2]. Однако авторы пришли к выводу, что дальнейшие исследования в этом направлении должны обязательно учитывать этиологию ОРДС, а не просто опираться на варианты его развития (внелегочный и легочный).

Патогенез и морфология. Патогенез ОРДС в основном изучали на экспериментальных моделях. В частности, для исследования легочного механизма повреждения использовали прямое воздействие эндотоксина, комплемента, фактора

некроза опухоли (TNF) или бактерий [4, 30, 31, 33]. При этом, в первую очередь, повреждался альвеолярный эпителий, в то время как эндотелий был в основном сохранен [8]. Повреждение эпителия сопровождалось активацией альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, увеличением количества апоптозных нейтрофилов и поврежденных альвеолоцитов. Отмечали большее повышение количества интерлейкинов-6, -8 и -10 в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) при прямом повреждении по сравнению с непрямым. Превалирование эпителиального повреждения определяло локализацию патологических изменений в интраальвеолярном пространстве с заполнением альвеол отечной жидкостью, фибринозным экссудатом, коллагеном, агрегатами нейтрофилов или крови и с минимальными проявлениями интерстициального отека. Эта модель часто описывается в литературе как легочная консолидация, представляющая собой комбинацию альвеолярного коллапса, фибринозного экссудата и отека альвеолярной стенки.

При изучении непрямого повреждения легких прибегают к венозному или интраперитонеальному введению токсина [19, 23, 29]. При этом повреждение легких возникает вследствие действия воспалительных медиаторов, высвобождаемых из экстрапульмональных очагов в системный кровоток. В данном случае первичной мишенью является эндотелий легочных сосудов, поражение которого ведет к увеличению сосудистой проницаемости и формированию интерстициального отека. При подобном механизме развития ОРДС отмечено меньшее количество умерших клеток, так же как и меньшее количество интерлейкинов в БАЛ. Таким образом, основные патологические изменения вследствие непрямого повреждения сводятся, в первую очередь, к сосудистому застою и интерстициальному отеку с относительно сохраненным интраальвеолярным пространством.

В исследовании, предусматривавшем биопсию тканей пациентов с ОРДС, C.Noelz и соавт. [16] описали морфологические различия между повреждением легочной ткани при ОРДС, обусловленном прямым и непрямым воздействием. Они обнаружили превалирование альвеолярного коллапса, фибринозного экссудата и отека альвеолярной стенки при легочном ОРДС по сравнению с внелегочным. Морфологическая разница между легочным и внелегочным ОРДС заключалась также в выраженности и распространенности патологических изменений. Авторы предположили, что изменения механики легких и системы дыхания, степень нарушения газообмена и рентгенологические изменения во многом определяются характером морфологических изменений в легких. Однако данное исследование имело определенные ограничения, связанные со спецификой работы в этой области: значительная гетерогенность в изменении паренхимы легких, трудности в получении легочной ткани от пациентов в острой фазе заболевания, вероятность вентилятор-ассоциированного повреждения легких и пневмонии, даже если начальное повреждение было внелегочной природы и др.

Эти ограничения во многом удалось избежать в экспериментальном исследовании на крысах, поскольку вся легочная ткань анализировалась в разное время (в ранний и поздний период течения заболевания), и животные дышали самостоятельно [22]. Легочный и внелегочный ОРДС индуцировались соответственно интратрахеальным и интраперитонеальным введением липополисахарида *E. coli*. Световая микроскопия показала схожие изменения для разных типов ОРДС: альвеолярный коллапс и насыщенность легочной ткани воспалительными клетками. Однако электронная микроскопия продемонстрировала обширное повреждение легочного эпи-

телия, разбухшие и фрагментированные клетки I и II типа, интактный капиллярный эндотелий, выход нейтрофилов в альвеолярное пространство, пролиферацию фибробластов в альвеолярных септах, присутствие коллагеновых волокон III типа, гиалиновые мембраны при легочном ОРДС. При экстрапульмональном ОРДС зафиксированы интерстициальный отек и интактные альвеолоциты.

Е.М.Negri и соавт. [24] наблюдали, что количество коллагеновых волокон в паренхиме легких было больше при легочном, чем при внелегочном ОРДС. Они предположили, что процесс ремоделирования легких зависит от стороны начального повреждения альвеолокапиллярной мембраны.

Таким образом, после прямого воздействия повреждение, в первую очередь, затрагивает легочный эпителий, приводя к заполнению альвеол фибрином, коллагеном, агрегатами нейтрофилов, эритроцитов. Патологические изменения, вызванные прямым повреждением, в основном представлены сосудистым застоем и интерстициальным отеком с относительно сохраненным интраальвеолярным пространством. Важно напомнить, что речь идет только о ранней фазе ОРДС.

По-видимому, прямое и не прямое повреждения могут сосуществовать одновременно. Например, это может наблюдаться у больных с пневмонией, когда одно легкое повреждается изначально первично, а другое — вторично через несколько часов или дней по мере распространения воспаления (не прямое повреждение).

С учетом этого обстоятельства, а также выявляемых различий в легочной ткани (консолидация или интерстициальный отек и коллапс) при ее прямом или непрямом повреждении (по крайней мере в раннюю стадию заболевания), можно предположить, что дифференциация типов ОРДС должна обязательно приниматься во внимание, так как это может определять подходы к лечению.

Рентгенологические аспекты. Изменения в легких, по данным рентгенологического исследования и компьютерной томографии (КТ), при ОРДС в значительной степени варьируют. В основном принято считать, что ОРДС манифестирует рентгенологически в виде симметричных изменений по типу «матового стекла». При КТ также обычно определяют подобные изменения в виде ателектаз [14]. Однако рутинная практика показывает многочисленные исключения из этого правила, а научная литература содержит множество противоречивых описаний. Они варьируют от картины по типу симптома «матового стекла» до консолидации, от локальных изменений до генерализованных, от гомогенных до затемнений по типу пятна. Имеются также противоречивые сведения в отношении частоты дополнительных признаков, таких как бронхография, плевральный выпот, линии Керли. По-видимому, ведущая причина такого состояния дел — очень широкое определение ОРДС. Ретроспективная природа большинства исследований и различных профилей больных также добавляют путаницы. Кроме того, большинство больных в проанализированных нами исследованиях обследовались в позднюю стадию заболевания [9, 10, 14, 36].

Например, P.C.Pelosi и соавт. [25] ретроспективно оценили рентгенограммы груди, выполненные стандартным способом у 21 пациента (9 пациентов — с легочным и 12 — с внелегочным ОРДС), чтобы количественно идентифицировать диффузные легочные затемнения, вероятно, представлявшие собой интерстициальный отек и компрессионный ателектаз, и затемнения неоднородной плотности, являвшиеся отражением легочной консолидации. У пациентов с легочным ОРДС они обнаружили большее количество затемнений неоднородной плотности по сравнению с внелегочным ОРДС. В то же

время, разницы при рентгенографии между правым и левым легкими выявлено не было. Существенно, что общая тяжесть повреждений легких по рентгеновским снимкам была выше у пациентов с легочным ОРДС.

При компьютерной томографии было показано, что ОРДС — это не гомогенный процесс (затемнения в легких в основном локализованы в зависимых областях легких по гравитационному градиенту). Кроме того, известно, что КТ-картина легких варьирует в зависимости от: этиологии, параметров ИВЛ (ПДКВ, дыхательный объем, рекрутирование легких), положения тела пациента (имеется перераспределение легочной плотности, когда пациент переворачивается со спины на живот), времени (со временем увеличивается паренхиматозный фиброз, который вызывает деформацию интерстициальных и бронховаскулярных ориентиров, а также наблюдается увеличение субплевральных цист и булл).

L.R.Goodman и соавт. [14] обследовали 33 больных (22 — с легочным ОРДС и 11 — с внелегочным ОРДС). При этом КТ легких оценивали следующим образом: «нормальные легкие», изменения по типу «матового стекла» (умеренно выраженное уплотнение с видимыми сосудами) и «консолидация» (выраженное изменение плотности легочной ткани с невидимыми сосудами). Они обнаружили, что при внелегочном ОРДС изменения по типу «матового стекла» встречаются в 2 раза чаще, чем консолидация. Это значительно отличается от легочного ОРДС, где имеется баланс между изменениями по типу «матового стекла» и консолидацией. В то же время, у больных с прямым повреждением легких изменения легочной ткани по типу консолидации встречались на 50% чаще, чем при непрямом. В целом повреждение легких было равномерно распространено между правым и левым легким. Явная неоднородность изменений всегда была за счет асимметричной консолидации. Более того, присутствие бронхов и пневмомедиастинума более часто отмечали при легочном ОРДС, в то время как эмфизематозное повреждение встречалось одинаково в обеих группах.

На интерпретацию данных может влиять то, что слово «консолидация» разными специалистами понимается неодинаково. Например, в рентгенологии под консолидацией подразумевается «значимое увеличение плотности легочной ткани с исчезновением сосудов». Она может развиваться как вследствие альвеолярного ателектазирования, так и альвеолярного заполнения. В патологической анатомии под консолидацией имеют ввиду только альвеолярное заполнение.

S.R.Desai и соавт. [10] сообщили о более высокой частоте случаев, характеризовавшихся интенсивным паренхиматозным затемнением в независимых (по градиенту силы тяжести) зонах легких у пациентов с прямым повреждением. Других различий с непрямым ОРДС ими выявлено не было. Авторы заключили, что дифференциация между легочным и внелегочным повреждением легких на основе КТ затруднительна, рентгенологические признаки, специфически связанные с типом повреждения легких, также отсутствуют. В то же время, Н.Т.Winer-Muran и соавт. [36] обнаружили зависимые ателектазы, которые встречались значительно чаще у больных с ранним внелегочным ОРДС по сравнению с легочным.

По-видимому, КТ-картина может определяться заболеванием, лежащим в основе ОРДС. Так, E.D'Angelo и соавт. [9] сообщили о гомогенной диффузной интерстициальной и альвеолярной инфильтрации без признаков ателектазирования у 8 пациентов с легочным ОРДС, вызванным *Pneumocystis*

carini, что является достаточно специфичным именно для пневмонии такой этиологии.

К сожалению, эти исследования имеют определенные ограничения, так как основаны на небольшом числе наблюдений. Кроме того, группа с внелегочным ОРДС в основном включала больных с заболеваниями брюшной полости, у которых коллапсирование нижней доли левого легкого само по себе встречается часто, а прямое и не прямое поражения могут быть одновременно у одного и того же больного, делая морфологические изменения трудными для анализа. Несмотря на это и относительную условность интерпретации морфологических наблюдений, данные исследования говорят в пользу гипотезы о различиях в рентгенологической картине при легочном и внелегочном ОРДС.

Механика дыхания и ответ на терапевтические воздействия. Детальных исследований, посвященных изучению показателей механики дыхания при ОРДС различной этиологии, к сожалению, не так много. Более того, интерес к этой проблеме возрос сравнительно недавно. Традиционно считается, что при ОРДС большая эластичность (величина, обратная растяжимости) системы дыхания обусловлена патологическим процессом в легких, тогда как механические свойства грудной клетки при этом изменяются незначительно.

Однако в наиболее известном исследовании, выполненном на эту тему [13], выявлены различия в показателях механики дыхания у больных с легочным и внелегочным ОРДС. Интересно, что у половины больных с легочным ОРДС причиной повреждения легких была пневмония, причем в большинстве случаев она носила специфический характер. Авторы сообщили, что при сопоставимых показателях эластичности системы дыхания эластичность самих легких была значительно выше у больных с легочным ОРДС (пневмония) по сравнению с больными с внелегочным ОРДС (абдоминальный сепсис). В то же время, эластичность грудной клетки была значительно выше у больных с внелегочным ОРДС. Интересно, что у половины больных с легочным ОРДС пневмония носила специфический характер. Увеличение эластичности грудной клетки было связано, в первую очередь, с увеличением внутрибрюшного давления, которое было в 3 раза выше при внелегочном ОРДС. У большинства больных в упомянутом исследовании повышенные значения давления в брюшной полости объяснялись основным заболеванием и нарушением работы желудочно-кишечного тракта. Фактически альвеолярный коллапс был вызван компрессией легких диафрагмой, смещенной в краниальном направлении. В связи с этим экстраполировать представляемые авторами данные на всех пациентов с внелегочным ОРДС другой этиологии довольно трудно.

G.Albaceta и соавт. [3] также показали, что именно грудная клетка во многом определяет механические свойства системы дыхания при внелегочном ОРДС. Они анализировали экспираторную часть кривой объем—давление и обнаружили различные объемы при одном и том же давлении и различную кинетику выдоха при легочном и внелегочном ОРДС. Большой объем легких при любом транспульмональном давлении наблюдали при внелегочном ОРДС.

Таким образом, причины изменения механических свойств системы дыхания не всегда очевидны. Возможно, изменения механики дыхания во многом обусловлены непосредственно заболеванием, лежащим в основе развития ОРДС, что нельзя правильно оценить в рамках разделения повреждения легких на прямое и не прямое.

Респираторная поддержка. Наиболее обсуждаемые вопросы применительно к респираторной поддержке

касаются эффективности высокого или низкого положительного давления конца выдоха (ПДКВ) и способов его подбора, эффективности вентиляции с малым дыхательным объемом и маневра рекрутирования легких. С учетом выявленных особенностей механики дыхания при различных вариантах ОРДС представляется вероятным, что успех применения респираторной поддержки зависит от стадии повреждения легких и от причины, его вызвавшей.

Как уже упоминалось, различия в механике дыхания могут касаться транспульмонального давления. При одном и том же применяемом инспираторном давлении транспульмональное давление может быть выше при легочном ОРДС по сравнению с внелегочным. Разные превалирующие патологические изменения (консолидация или альвеолярный коллапс) и разное транспульмональное давление при одном и том же инспираторном давлении приводят к необходимости использования разных подходов к проведению респираторной поддержки. Фактически потенциал для рекрутирования легких выше при коллапсе и ниже при консолидации легочной ткани. И наоборот, применяемое давление открытия при рекрутировании легких может приводить к различному транспульмональному давлению в соответствии с эластичностью грудной клетки. L.Gattioni и соавт. [13] представили доказательства различного ответа респираторной механики при легочном и внелегочном ОРДС. Увеличение ПДКВ до 15 см вод. ст. индуцировало, главным образом, перерастяжение и повышение эластичности легких при легочном ОРДС, в то время как при внелегочном ОРДС ПДКВ приводило к рекрутированию легких и снижению эластичности.

P.Pelosi и соавт. [26] обнаружили положительный эффект трех вдохов в 1 мин при давлении 45 см вод. ст. на оксигенацию и рекрутирование легких при легочном и внелегочном ОРДС. Однако эффект рекрутирования различался в зависимости от этиологии ОРДС. Авторы сделали вывод, что при легочном ОРДС количество ателектазов небольшое, а превалирующее повреждение — это консолидация альвеолярных единиц. Из этого следует, что при легочном ОРДС легкие более ригидны и имеют небольшой потенциал для рекрутирования. Транспульмональное давление, пригодное для открытия легких, не может быть достигнуто. Наоборот, при внелегочном ОРДС количество ателектазов более значительно, транспульмональное давление остается относительно низким (за счет снижения растяжимости грудной клетки), и легкие оказываются более восприимчивыми для рекрутирования.

В поддержку этих наблюдений С.М.Lim и соавт. [20] показали, что при рекрутировании легких среднее улучшение оксигенации (повышение P_{O_2}) было приблизительно в пять раз больше при внелегочном ОРДС, чем при легочном ($130 \pm 112\%$ против $27 \pm 21\%$, $p=0,002$). S.Turgul и соавт. [32] также наблюдали, что применение давления в 45 см вод. ст. в течение 30 с и последующее применение ПДКВ приблизительно в 16 см вод. ст могут улучшать артериальную оксигенацию при ОРДС как легочной, так и внелегочной природы. Однако статистический комплайнс в ответ на их вентилиционную стратегию увеличился только у пациентов с экстрапульмональным ОРДС.

Напротив, S.Grasso и соавт. [15] наблюдали, что применение маневра рекрутирования легких улучшает оксигенацию только у пациентов с ранним ОРДС, не имеющих нарушений механики грудной клетки и с низкой статической растяжимостью. Предиктором успешного применения маневра открытия альвеол была низкая статическая растяжимость. Заболевание, приведшее к развитию ОРДС, на их взгляд, не влияло на эффективность маневра рекрутирования альвеол.

Дополнительно оказалось, что значительная часть изменений механики грудной клетки может быть объяснена абдоминальной гипертензией у пациентов с хирургической патологией брюшной полости. E.Estenssoro и соавт. [12] также показали, что зависимость индекса оксигенации от уровня ПДКВ была похожа при легочном и внелегочном ОРДС.

L.Puybasset и соавт. [28] обнаружили похожий ответ на ПДКВ-индуцированное рекрутирование при легочном и внелегочном ОРДС, оценивая оксигенацию и КТ. Авторы обнаружили, что эффект ПДКВ в большей степени зависит от морфологических изменений в легких, чем от причины развития ОРДС. Региональное распределение аэрации и ателектазов (механический тип — с массивной потерей объема легких или воспалительный — с сохранением объема легких) были главными детерминантами дыхательного эффекта ПДКВ.

Некоторые различия в представленных данных могут быть связаны с неоднотипностью вошедших в исследование пациентов. Например, в сообщении L.Puybasset и соавт. [28] большинство больных с экстрапульмональным ОРДС имели экстраабдоминальный сепсис и только один — интраабдоминальный, в то время как в исследовании L.Gattioni и соавт. [26] у большинства пациентов сепсис был интраабдоминальной природы.

Таким образом, анализ литературы позволяет считать, что легочный и внелегочный ОРДС характеризуются различными патофизиологическими, биохимическими, радиологическими и механическими проявлениями. В частности, на ранней стадии легочного ОРДС превалирующее повреждение — интраальвеолярное, в то время как при экстрапульмональном — интерстициальный отек с большим количеством воспалительных агентов в крови. Рентгенологические изменения (КТ и рентгенография легких) также различны при легочном (превалирует консолидация) и внелегочном (преимущественно картина матового стекла) повреждении. При легочном ОРДС легочная эластичность выше, чем при внелегочном, где главная проблема заключается в повышении эластичности грудной клетки за счет повышенного внутрибрюшного давления. ПДКВ, рекрутирование легких и кинетическая терапия более эффективно улучшают респираторную механику, альвеолярное рекрутирование и газообмен при внелегочном ОРДС. На этом основании можно предполагать, что дифференциация тактики респираторной терапии с учетом различий в этиологии и механизмах формирования ОРДС может влиять на качество результатов лечения больных с тяжелой дыхательной недостаточностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D. et al. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury / ARDS in a respiratory ICU in North India // *Chest*.—2006.—Vol. 130.—P. 724–729.
2. Agarwal R., Sriniva R., Nath A., Jindal S.K. MD, FCCP Is the Mortality Higher in the Pulmonary vs the Extrapulmonary ARDS? // *Chest*.—2008.—Vol. 133.—P. 1463–1473.
3. Albaiceta G., Taboada F., Parra D. et al. Differences in the deflation limb of the pressure — volume curves in acute respiratory distress syndrome from pulmonary and extrapulmonary origin // *Intensive Care Med*.—2003.—Vol. 29.—P. 1943–1949.
4. Armstrong L., Thickett D.R., Mansell J.P. et al. Changes in collagen turnover in early acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*.—1999.—Vol. 160.—P. 1910–1915.
5. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L. et al. Acute respiratory distress in adults // *Lancet*.—1967.—Vol. 2.—P. 319–323.

6. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al. The American-European Consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—1994.—Vol. 149.—P. 818–824.
7. Callister M.E., Evans T.W. Pulmonary versus extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: different diseases or just a useful concept? // *Current Opinion in Critical Care.*—2002.—Vol. 8.—P. 21–25.
8. Capelozzi V.L., Negri E.M., Menezes S.L. et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: inflammatory and ultrastructural morphometric analysis // *Eur. Respir. J.*—2002.—Vol. 20.—P. 339.
9. D'Angelo E., Calderini E., Robatto F.M. et al. Lung and chest wall mechanics in patients with acquired immunodeficiency syndrome and severe *Pneumocystis carinii* pneumonia // *Eur. Respir. J.*—1997.—Vol. 10.—P. 2343–2350.
10. Desai S.R., Wells A.V., Suntharalingam G. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study // *Radiology.*—2001.—Vol. 218.—P. 689–693.
11. Eisner M.D., Thompson T., Hudson L.D. et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2001.—Vol. 164.—P. 231–236.
12. Estenssoro E., Dubin A., Laffaire E. et al. Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome // *Intensive Care Med.*—2003.—Vol. 29.—P. 1936–1942.
13. Gattinoni L., Pelosi P., Suter P.M. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—1998.—Vol. 158.—P. 3–11.
14. Goodman L.R., Fumagalli R., Tagliabue P. et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlation // *Radiology.*—1999.—Vol. 213.—P. 545–555.
15. Grasso S., Mascia L., Del Turco M. et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy // *Anesthesiology.*—2002.—Vol. 96.—P. 795–802.
16. Hoelz C., Negri E.M., Lichtenfels A.J. et al. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary ARDS. A preliminary study in autopsies // *Pathol. Res. Pract.*—2001.—Vol. 197.—P. 521–530.
17. Hudson L.D., Milberg J.A., Anardi D., Maunder R.J. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—1995.—Vol. 151.—P. 293–301.
18. Jardin F., Fellahi J.L., Beauch A. et al. Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on // *Intensive Care Med.*—1999.—Vol. 25.—P. 936–941.
19. Katrenstein A.A., Bloor C.M., Liebow A.A. Diffuse alveolar damage: the role of oxygen, shock and related factors // *Am. J. Pathol.*—1976.—Vol. 85.—P. 210–218.
20. Lim C.M., Jung H., Koh Y. et al. Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient // *Crit. Care Med.*—2003.—Vol. 31.—P. 411–418.
21. Meduri G.U., Eltorky M., Winer-Muran H.T. The fibroproliferative phase of late ARDS // *Semin. Respir. Infect.*—1995.—Vol. 10.—P. 154–175.
22. Menezes S.L., Bozza P.T., Neto H.C. et al. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses // *J. Appl. Physiol.*—2005.—Vol. 98.—P. 1777–1783.
23. Muller-Leisse C., Klosterhalfen B., Hauptmann S. Computed tomography and histologic results in the early stages of endotoxin-injury lungs as a model for adult respiratory distress syndrome // *Invest. Radiol.*—1993.—Vol. 28.—P. 39–45.
24. Negri E.M., Hoelz C., Barbas C.S. et al. Acute remodeling of parenchyma in pulmonary and extrapulmonary ARDS: an autopsy study of collagen-elastic system fibers // *Pathol. Res. Pract.*—2002.—Vol. 198.—P. 355–361.
25. Pelosi P., Brazzi L., Gattinoni L. Diagnostic imaging in acute respiratory distress syndrome // *Current Opinion in Critical Care.*—1999.—Vol. 5.—P. 6–16.
26. Pelosi P., Cadringer P., Bottino N. et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—1999.—Vol. 159.—P. 872–880.
27. Pelosi P., Onofrio D. D., Chiumello D. et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different // *Eur. Respir. J.*—2003.—Vol. 22, Suppl. 42.—P. 48–56.
28. Puybasset L., Gusman P., Muller J.C. et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III: Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure // *Intensive Care Med.*—1998.—Vol. 149.—P. 1295–1303.
29. Seidenfeld J.J., Curtix Mullins R., Fowler S.R., Johanson W.G. Bacterial infection and acute lung injury in hamsters // *Am. Rev. Respir. Dis.*—1986.—Vol. 134.—P. 22–26.
30. Shaw J.O., Henson P.M., Henson J., Webster R.O. Lung inflammation induced by complement derived chemostatic fragments in the alveolus // *Lab. Invest.*—1980.—Vol. 42.—P. 547–558.
31. Terashima T., Kanazawa M., Sayama K. Granulocyte colony-stimulating factor exacerbates acute lung injury induced by intratracheal endotoxin in guinea pigs // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—1994.—Vol. 149.—P. 1295–1303.
32. Tugrul S., Akinci O., Ozcan P.E. et al. 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.—Vol. 31.—P. 738–744.
33. Tutor J.D., Mason C.M., Dobard E. et al. Loss of compartmentalization of alveolar tumor necrosis factor after lung injury // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—1994.—Vol. 149.—P. 1107–1111.
34. Villar J., Prets-Mendez L., Kacmarek L.M. Current definition acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome // *Intensive Care Med.*—1999.—Vol. 25.—P. 930–935.
35. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.*—2000.—Vol. 342.—P. 1334–1349.
36. Winer-Muran H.T., Stainer R.M., Gurney J.W. et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation // *Radiology.*—1998.—Vol. 149.—P. 1295–1303.

Поступила в редакцию 23.12.2009 г.