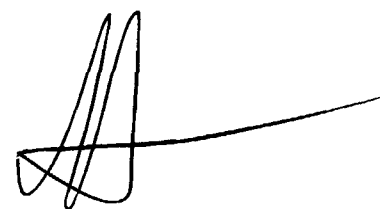


**Учреждение Российской Академии Медицинских Наук
Научно-исследовательский Институт общей реаниматологии
им. В.А. Неговского РАМН**



04.2.01 0 57905 -

Кузовлев Артем Николаевич

**Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома
при нозокомиальной пневмонии**

Специальность: 14.01.20 – анестезиология-реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАМН,

заслуженный деятель науки РФ Мороз В.В.

Доктор медицинских наук, профессор Голубев А.М.

Москва – 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	стр. 2
Введение	стр. 3
Глава 1 Обзор литературы	стр. 8
<i>Определение понятий</i>	<i>Стр. 8</i>
<i>Оригинальные исследования по проблеме</i>	<i>Стр. 9</i>
<i>Эпидемиология острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии</i>	<i>стр. 10</i>
<i>Этиология и патогенез острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии</i>	<i>стр. 12</i>
<i>Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии</i>	<i>стр. 18</i>
<i>Практическое значение диагностики острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии</i>	<i>стр. 41</i>
<i>Заключение</i>	<i>стр. 42</i>
Глава 2 Характеристика клинических наблюдений и методов исследования	стр. 43
Глава 3 Результаты собственных исследований. Обсуждение результатов собственных исследований	стр. 58
<i>Острый респираторный дистресс-синдром при нозокомиальной пневмонии: распространенность и летальность в подгруппах</i>	<i>стр. 58</i>
<i>Влияние микробиологических факторов на развитие острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии</i>	<i>стр. 59</i>
<i>Исследование информативности различных диагностических признаков в диагностике острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии</i>	<i>стр. 63</i>
<i>Лечение и исходы больных и травмированных с острым респираторным дистресс-синдромом при нозокомиальной пневмонии</i>	<i>стр. 84</i>
<i>Клинический пример №1</i>	<i>стр. 85</i>
<i>Клинический пример №2</i>	<i>стр. 92</i>
Заключение	стр. 104
Выводы	стр. 106
Практические рекомендации	стр. 107
Список литературы	стр. 110
Список работ, опубликованных по теме диссертации	стр. 126

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

APACHE II – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (шкала оценки острых и хронических функциональных изменений).	ИП – интерстициальное пространство.
CPIS – Clinical Pulmonary Infectious Score (шкала оценки инфекционного процесса в легких).	ИПЛС – индекс проницаемости легочных сосудов.
АД диаст – артериальное давление диастолическое.	ИФН – интерферон.
АД сист – артериальное давление систолическое.	КОЕ – колониеобразующие единицы.
АД ср – артериальное давление среднее.	КТ – компьютерная томография
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.	ЛЖ – левый желудочек.
БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость	ЛПС – липополисахарид.
ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония.	МНО – международное нормализованное отношение.
ВГОК – внутригрудной объем крови.	МРТ – магнитно-резонансная томография
ВСВЛ – внесосудистая вода легких.	НПн – нозокомиальная пневмония.
ГКДО – глобальный конечно-диастолический объем.	ОЛ – отек легких.
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии	ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление.
ИВГОК – индекс внутригрудного объема крови.	ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.
ИВЛ – искусственная вентиляция легких.	ПДКВ – положительное давление конца выдоха.
ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких.	Пн – пневмония.
ИГДКО – индекс глобального конечно-диастолического объема.	ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.
ИД – иммунодефицит.	СВ – сердечный выброс.
ИЛ – интерлейкин.	СВР – системная воспалительная реакция
ИО – индекс оксигенации.	СИ – сердечный индекс.
иОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления.	ТСТ – тяжелая сочетанная травма.
	УИ – ударный индекс.
	УО – ударный объем.
	ФНО – фактор некроза опухоли.
	ЦВД – центральное венозное давление.
	ЧСС – частота сердечных сокращений.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и нозокомиальные пневмонии (НПн) остаются актуальной проблемой реаниматологии.

Встречаемость ОРДС остается высокой: 17,9-78,9% при первой стадии ОРДС, 13,5-58,7% при второй стадии по данным различных исследований. Первая стадия ОРДС более распространена, чем вторая стадия ОРДС. Летальность достигает 50,0% при первой стадии ОРДС и 77,0% при второй стадии ОРДС [1-5].

Внутрибольничные инфекции развиваются в среднем у 8,7-7,7% больных в странах Западной Европы. В России ежегодно регистрируется 60000 внутрибольничных инфекций. Нозокомиальные пневмонии (НПн) составляют 20% всех пневмоний (Пн) в отделениях реаниматологии и определяют более чем 70% летальность [1-14].

Острый респираторный дистресс-синдром и нозокомиальные пневмонии – тесно связанные патологические процессы. Нозокомиальные пневмонии на фоне искусственной вентиляции (ИВЛ) более 7 сут диагностируются у 34-60% больных с ОРДС. У 12-33% больных нозокомиальные пневмонии осложняются ОРДС, что значительно ухудшает прогноз и повышает летальность до 80%. Острый респираторный дистресс-синдром – фактор, повышающий риск выявления полирезистентных микроорганизмов и летальность больных с НПн [1-14].

Диагностика ОРДС при НПн имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение: лечение острого респираторного дистресс-синдрома принципиально отличается от лечения нозокомиальной пневмонии [15-16]. В настоящее время существуют возможности для дифференцированной терапии прямого и непрямого ОРДС, первой и второй стадий данного синдрома. Протективная искусственная вентиляция легких и кортикостероиды в ранней стадии снижают летальность при ОРДС. Высокочастотная ИВЛ, кинетическая терапия, прон-позиция, ингаляции оксида азота улучшают оксигенацию при ОРДС, но не влияют на исходы. Для проведения столь сложных лечебных мероприятий требуются надежные методы диагностики острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии [5, 14-15].

Несмотря на значительную актуальность проблемы ОРДС при НПн, современных данных об эпидемиологии ОРДС при НПн, а также оригинальных клинических исследований с использованием методики транспульмональной термодиллюции у онкологических больных и травмированных с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ) в критических состояниях в доступных нам отечественных и иностранных источниках

найден не было. Большинство исследований по ОРДС и Пн посвящено ОРДС при внебольничных Пн. Существует ряд экспериментальных работ, в которых проанализированы аспекты этиологии и патогенеза ОРДС при Пн.

Работа посвящена актуальной проблеме – диагностике ранней стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и травмированных с ТСТ в критических состояниях, что будет способствовать улучшению результатов лечения больных и травмированных с ОРДС при НПн.

Цель исследования

Улучшить результаты диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии.

Задачи исследования

1. Обосновать с применением новых технологий диагностику ранней стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в критических состояниях.

2. Изучить информативность диагностических признаков, включенных в шкалу Мунгау, индекса оксигенации и данных рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции в диагностике острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в критических состояниях.

3. Изучить распространенность, летальность и влияние микробиологических факторов на развитие острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии в подгруппе онкологических больных с нозокомиальной пневмонией.

4. Изучить распространенность, летальность и влияние микробиологических факторов на развитие острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии в подгруппе пострадавших с тяжелой сочетанной травмой и нозокомиальной пневмонией.

5. Разработать алгоритм диагностики и лечения ранней стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии.

Научная новизна результатов исследования

Впервые доказано, что новые технологии оценки степени выраженности отека легких – измерение индекса внесосудистой воды легких, в комплексе с другими

диагностическими признаками острого респираторного дистресс-синдрома (индекс оксигенации, параметры центральной гемодинамики), позволяют осуществить раннюю диагностику первой обратимой стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в критических состояниях.

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

Получены современные данные о распространенности и летальности при остром респираторном дистресс-синдроме первой и второй стадий при нозокомиальной пневмонии, и о корреляциях между выявлением в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) полирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* и развитием острого респираторного дистресс-синдрома у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в критических состояниях.

Разработан алгоритм диагностики и лечения первой, обратимой стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в критических состояниях.

Практическое значение работы

Показано, что для диагностики острого респираторного дистресс-синдрома у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой и нозокомиальной пневмонией следует использовать новые технологии оценки степени выраженности отека легких - измерение индекса внесосудистой воды легких в комплексе с диагностическими признаками, включенными в алгоритм НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН (Мороз В.В., Голубев А.М., 2006).

Результаты исследования выявили высокую распространенность острого респираторного дистресс-синдрома первой стадии при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой и связь развития острого респираторного дистресс-синдрома с определенными штаммами микроорганизмов, что необходимо учитывать в клинической практике при оценке степени риска развития острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии.

Разработанный алгоритм позволяет диагностировать первую, обратимую стадию острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии, снизить продолжительность искусственной вентиляции легких и время пребывания в отделении реаниматологии.

Научные положения, выносимые на защиту

1. Острый респираторный дистресс-синдром при нозокомиальной пневмонии – часто встречающееся осложнение у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в критических состояниях, развитие которого в значительной степени связано с действием определенных штаммов микроорганизмов.

2. Диагностика ранней стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в критических состояниях с использованием новых технологий оценки степени выраженности отека легких – измерения индекса внесосудистой воды легких в комплексе с другими диагностическими признаками (индекс оксигенации, параметры центральной гемодинамики) – улучшает результаты лечения острого респираторного дистресс-синдрома.

Реализация результатов работы

Результаты выполненного исследования внедрены в практическую работу отделений реаниматологии ФГУ “Главный Военный Клинический Госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко” Минобороны РФ: в отделениях реаниматологии начато использование алгоритма диагностики ранних стадий ОРДС при НПн у онкологических больных и травмированных с ТСТ в критических состояниях (АРАСНЕ II > 16 баллов). Практические рекомендации данной работы могут быть использованы в клинической деятельности различных лечебных учреждений, выполняющих оказание помощи больным и травмированным с ОРДС и НПн. Основные положения исследования включены в курсы лекций сертификационных циклов усовершенствования врачей, проводимых в НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН и на кафедре анестезиологии-реаниматологии Московского государственного медико-стоматологического университета.

Апробация диссертации

Материалы диссертационного исследования были представлены на 6 Международном Симпозиуме “Острая дыхательная недостаточность” (28.06.2008-

03.07.2008, Будапешт, Венгрия); Научно-практической конференции молодых ученых “Современные методы диагностики и лечения в экспериментальной и клинической реаниматологии” (02.12.2008, Москва); Всероссийском Конгрессе, посвященном 100-летию академика РАМН В.А. Неговского (18.03-20.03.2009, Москва); 7 Международном Симпозиуме “Острая дыхательная недостаточность” в рамках 16-го Конгресса Словацких анестезиологов с международным участием (21.05.2009, Пиештианы, Словакия); Всероссийской научной конференции с международным участием “Беломорский Симпозиум III” (25-26.06.2009, Архангельск), научно-практической конференции молодых ученых НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН “Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии” (02.12.2009, Москва), 30 международном симпозиуме по интенсивной терапии и неотложной медицине (8-12.03.2010, Брюссель, Бельгия), XVII Российском национальном конгрессе “Человек и лекарство” (12-16.04.2010, Москва).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них три – в центральной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя. Текст диссертации содержит 20 таблиц, 37 рисунков и диаграмм. Указатель литературы содержит 37 отечественных и 160 зарубежных источников.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОНЯТИЙ

Острый респираторный дистресс-синдром – вариант острой дыхательной недостаточности, обусловленный развитием некардиогенного отёка лёгких в результате повреждения (дистрофии, некроз, апоптоз) эндотелия, альвеолярного эпителия, их базальных мембран (включая структуры аэрогематического барьера) и повышения проницаемости сосудов гемомикроциркуляции при воздействии экзогенных или эндогенных факторов агрессии. Острое повреждение легких является первой обратимой стадией ОРДС [17-18].

Под пневмониями понимается группа различных по этиологии, патогенезу и морфологическим характеристикам острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией, а также выраженными в различной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией [13].

Нозокомиальная пневмония – заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме новых очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 ч и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или гнойное отделяемое трахеобронхиального дерева, лейкоцитоз и др.), при исключении инфекций, которые имелись в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар [19].

Выделяют 1. Собственно НПн; 2. Вентилятор—ассоциированную Пн (ВАП); 3. НПн у лиц с выраженными нарушениями иммунитета (у реципиентов донорских органов, у больных, получающих цитостатическую терапию) [19].

Ранняя НПн возникает в течение пяти дней с момента госпитализации, *поздняя НПн* – не ранее пятого дня госпитализации. Для поздней НПн характерны полирезистентные возбудители и неблагоприятный прогноз. К факторам риска НПн относят пожилой возраст, бессознательное состояние, аспирацию, экстренную интубацию, длительную

(более 48 ч) ИВЛ, зондовое питание, горизонтальное положение, проведение операций и анестезии, ОРДС, хроническую обструктивную болезнь лёгких [19].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРОБЛЕМЕ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Несмотря на значительную актуальность проблемы ОРДС при НПн, оригинальных исследований по ОРДС при НПн в доступных нам отечественных и иностранных источниках найдено не было. Однако имеется ряд работ, в которых данная проблема изучена косвенно: при внебольничной Пн, в рамках сравнения непрямого и прямого ОРДС, при сепсисе на фоне легочных инфекций. Следует отметить, что еще в работе Ashbaugh D. и соавт. у 4 из 12 больных (33,4%) ОРДС развился на фоне вирусной Пн [9].

Специальных работ по эпидемиологии ОРДС при НПн в доступной литературе нами найдено не было, но имеются данные по распространенности прямого ОРДС [20] и отсутствию различий в летальности между прямым и непрямым ОРДС [21].

Более 150 описаний клинических случаев посвящено вопросам развития ОРДС при внебольничных Пн, вызванных различными возбудителями. В обзоре Bauer T. и соавт. (2006) [12] приведены данные о связи между различными микроорганизмами и ОРДС.

Большое количество экспериментальных и клинических исследований посвящено роли липополисахарида (ЛПС) [22], токсинов Грам-положительных [23-24] и Грам-отрицательных микроорганизмов [25-32], цитокинов [14, 33-36] в патогенезе ОРДС при Пн. В изучении патогенеза прямого ОРДС использовались модели с ЛПС, комплементом, тромбопластином [37-39], фактором некроза опухоли альфа и микроорганизмами [40-41].

Оригинальных исследований по диагностике ОРДС при НПн в доступной отечественной и иностранной литературе нами обнаружено не было. В материалах Американско-Европейской согласительной Конференции по ОРДС (АЕСК) 1994 г. отмечалось, что если тяжелая Пн начинает соответствовать критериям ОРДС, то данный момент можно считать началом развития ОРДС при Пн [42]. Специальных исследований динамики индекса внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) и индекса проницаемости легочных сосудов (ИПЛС) при НПн не проводилось. Динамика ИВСВЛ и ИПЛС при прямом ОРДС косвенно изучалась Чурляевым Ю.А. и соавт. (2005) [43], Кировым М.Ю. и соавт. (2009) [44], Patroniti N. и соавт. (2005) и др. [45-49]. Большое количество работ было посвящено возможности применения рентгенологических методов и компьютерной томографии (КТ) при прямом ОРДС, включая ОРДС при НПн [50-55]; биомеханике легких при прямом ОРДС [14; 56-58]; патоморфологических особенностях прямого и

непрямого ОРДС, включая ОРДС при Пн [17-18; 32; 42; 59-61]; эффектам различных лечебных мероприятий при прямом и непрямом ОРДС [62-70].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Встречаемость ОРДС в США составляет 78,9 случаев/100000/год. Летальность при ОРДС составляет 74500 человек/год. Это сравнимо со смертностью от таких социально значимых заболеваний как рак молочной железы (41528 человек/год), синдром приобретенного иммунодефицита (14802 человек/год), астма (4657 человек/год) и инфаркт миокарда (199454 человек/год) [1-5, 9-14, 71]. Данные по встречаемости и летальности при ОРДС в мире приведены в таблице 1.

Встречаемость внутрибольничных инфекций является отражением качества медицинской помощи в стране [19]. Внутрибольничные инфекции составляют в среднем 8,7% - 7,7% в странах Западной Европы и 11,8% в странах Восточного Средиземноморья и Юго-Восточной Азии. В России ежегодно регистрируется 60000 внутрибольничных инфекций. Особой проблемой стала НПн, которая занимает третье место в структуре всех нозокомиальных инфекций и составляет 20% всех Пн в отделениях реанимации [6-8].

Таблица 1.

Встречаемость и летальность при ОРДС в мире [71]

	США Rubenfeld et al. 2005	Скандинавия Luhr et al. 1999	Австралия Bersten et al. 2002	Европа Brun-Buisson et al. 2004
	Первая стадия ОРДС			
Встречаемость, %	78,9	17,9	34,0	—
Летальность, %	38,5	41,4	32,0	50,0
	Вторая и третья стадии ОРДС			
Встречаемость, %	58,7	13,5	22,0	
Летальность, %	74,0	77,0	64,0	71,0

Нозокомиальная пневмония – самая частая нозокомиальная инфекция в отделениях реаниматологии. Высокое распространение НПн связано со все более широким и нерациональным использованием антибиотиков и ИВЛ. По данным отечественных исследований частота НПн у хирургических больных составляет 6% после плановых хирургических вмешательств и 15% после экстренных. 86% НПн – вентилятор-

ассоциированные Пн. Частота развития ВАП – 22% в плановой хирургии при ИВЛ более 2-х суток; 34,5% в экстренной абдоминальной хирургии; до 55% при развитии ОРДС. Каждый день пребывания в отделении реаниматологии увеличивает риск развития НПн на 3%. Летальность при НПн достигает 25-70%. Нозокомиальная пневмония в значительной степени ухудшает течение заболевания, увеличивает длительность пребывания больного в отделении реаниматологии и летальность [6-8; 72-75].

Острый респираторный дистресс-синдром и НПн – тесно связанные патологические процессы. Острый респираторный дистресс-синдром осложняется НПн у 34-60% больных при ИВЛ более 7 сут, а тяжелые НПн в 12-33% - острым респираторным дистресс-синдромом, что увеличивает летальность до 80%. Острый респираторный дистресс-синдром – фактор, повышающий риск выявления полирезистентных микроорганизмов и летальность больных с НПн [4; 9-14]. Диагностика ОРДС при НПн представляет значительные трудности: во многих случаях ОРДС диагностируют у больных, у которых на аутопсии выявляют признаки НПн [76].

ОРДС при НПн является вариантом *прямого ОРДС*. Другими причинами прямого ОРДС могут быть травматичная ИВЛ, ингаляционная травма, утопление, жировая эмболия, реперфузионное повреждение, ушиб легкого. Основной причиной непрямого ОРДС является сепсис [4, 11-12, 77-78]. По данным ряда исследований прямое ОРДС более распространено, чем не прямое, и составляет 47-75% случаев ОРДС [1, 14, 79].

Встречаемость прямого ОРДС по данным Fowler A. и соавт. (1983) составляет 11,9% [20]. По данным Agarwal R. (2006) [80] прямое ОРДС встречается у 68,4% больных с ОРДС. Эпидемиологических данных об ОРДС при НПн в доступной нам литературе обнаружено не было. При тяжелой внебольничной Пн ОРДС развивается у 33% больных. Только 30% госпитализированных с внебольничной Пн избегают осложнений. Встречаемость ОРДС после аспирации – 22-36% [81]. У инфицированных вирусом иммунодефицита человека острая дыхательная недостаточность является причиной госпитализации в отделение реаниматологии у 38,5% (65 из 169 больных), причем пневмоцистная Пн составляет 14% (24 из 169 больных). У 57% госпитализированных развивается ОРДС, 26% умирают [82].

Данные исследований о влиянии вида ОРДС на летальность противоречивы. Согласно Eisner M., летальность при прямом ОРДС составляет 36% [62]. По данным Aragwal R. (2008) летальность при прямом и непрямом ОРДС не различается [21].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Развитие НПн у больных в критических состояниях связано с нарушением баланса между факторами защиты легких и факторами микробной агрессии. Легкие могут инфицироваться из эндогенных и экзогенных источников. Ведущую роль в патогенезе НПн отводят аспирации содержимого ротоглотки, пищевода, желудка, очагов инфекции. Риск аспирации существенно возрастает при нарушении уровня сознания, глотания, снижении рвотного рефлекса, нарушениях моторики желудочно-кишечного тракта, у больных на ИВЛ. Интубация трахеи создает путь для миграции микроорганизмов в легкие, а также нарушает механизмы защиты легких. Интубационные трубки – место формирования бактериальных биопленок, в составе которых микробы защищены от действия антибиотиков и иммунной системы. Транслокация условно-патогенных микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта – еще один важный компонент патогенеза НПн. К экзогенным источникам инфицирования легких относят объекты внешней среды, которые имеют контакт с дыхательными путями больного – воздух, медицинские газы, респираторное оборудование, микрофлора медицинского персонала и других больных и др. [19, 83-84]

Развитие ОРДС при Пн может быть обусловлено свойствами микроорганизмов, макроорганизма и ятрогенными факторами.

Свойства микроорганизмов

Микроорганизмы играют ведущую роль в развитии ОРДС при Пн, вызывая пневмонии тяжелого течения, с выраженным повреждением структур аэрогематического барьера, развитием избыточной системной воспалительной реакцией (СВР), бактериемией и иммуносупрессией.

Бактериемия при пневмококковой Пн регистрируется в 25-35% случаев, что резко повышает летальность. Это осложнение характерно для молодых пациентов, алкоголиков, больных с нейтропенией [85-86]. К типичным возбудителям Пн, осложняющихся ОРДС, относятся *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Leptospira interrogans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Haemophilus influenzae*, кишечные Грам-отрицательные бактерии, *Staphylococcus aureus*, *Pneumocystis jiroveci*, *Chlamydophila pneumoniae*, вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, *Varicella-zoster* вирус, вирусы гриппа, коронавирусы, *Plasmodium falciparum*; бактерии, ассоциированные с аспирационной Пн [87-88]. Вероятность ОРДС повышается, если Пн вызвана микробной ассоциацией [88]. Для определенных географических регионов характерны особые

возбудители, приводящие к ОРДС: в Бразилии, Индии и Тайланде, например, это лептоспиры [81]. Типичными микробами, связанными с развитием ОРДС у инфицированных вирусом иммунодефицита человека являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis jiroveci*, *Enterococcus spp.*, цитомегаловирус, *Rhodococcus equi* [89].

По данным отечественных исследований основными возбудителями ВАП являются: *S. aureus* – 17,8%, *Staphylococcus spp.* – 21,9%, *Streptococcus spp.* – 8,2%, *Pseudomonas spp.* – 46,6%, *Proteus spp.* – 15,1%, *Enterobacter spp.* – 15,1%, *Citrobacter freundii* – 12,3%, *Klebsiella spp.* – 5,5%, *Escherichia coli* – 4,1%, грибы – 5,5%, частота микст-инфекций – до 40% [7, 13, 19].

Свойства микроорганизмов играют ведущую роль в нарушении отграниченности инфекции в легких с последующим развитием СВР и ОРДС. Пневмококки обладают выраженной адгезивностью к эндотелию и разрушают его. Бактериальный ЛПС вызывает ОРДС в эксперименте. Капсулообразование защищает бактерии от действия иммунной системы и усиливает повреждение тканей. Вирусы оказывают непосредственное цитопатическое действие (аденовирусы, вирус гриппа), вызывают снижение иммунитета с присоединением вторичных бактериальных инфекций. Некоторые вирусы индуцируют ОРДС напрямую (хантавирусы, вирус птичьего гриппа) [86-87].

Токсины Грам-положительных и Грам-отрицательных микроорганизмов активируют Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors). Липополисахарид соединяется с рецепторами CD14, ЛПС-связывающим протеином и белком MD2 на клетках иммунной системы, что приводит к активации рецептора TLR4, фосфорилированию неактивного комплекса ингибиторного белка I α B κ и NF- κ B, его распаду и высвобождению активного NF- κ B. Взаимодействие данного активного комплекса с нуклеиновыми кислотами в ядре клетки вызывает транскрипцию генов, ответственных за синтез медиаторов СВР [77]. При ОРДС регистрируется повышенное содержание бактериального ЛПС в крови. Оно тем выше, чем тяжелее состояние больного [91]

Staphylococcus aureus обладает широким набором факторов патогенности (капсула, коагулаза, гемолизины, каталаза, антифагин, белок А, пептидогликан, гиалуронидаза, стафилокиназа, дезоксирибонуклеаза) и токсинов, которые разрушают соединительную ткань и иммунные клетки. Показана связь секреции микробом лейкоцидина Panton Valentine и развития ОРДС [23-24].

Способность *Pseudomonas aeruginosa* вызывать ОРДС была показана в ряде экспериментальных и клинических исследований. *Pseudomonas aeruginosa* обладает множеством факторов вирулентности: капсулоподобный экзополисахарид, пили, ЛПС наружной мембраны, фосфолипазы, две эластазы и щелочная протеаза. Протеазы

Pseudomonas spp. разрушают соединительную ткань, межклеточные контакты и сосуды, что приводит к расширению зоны повреждения легких. Липаза и фосфолипаза С индуцируют выделение провоспалительных медиаторов из нейтрофилов, тромбоцитов и базофилов. Токсины А и S – важнейшие токсины данного микроба, действующие аналогично дифтерийному токсину (ингибирование синтеза белка на рибосомах за счет инактивации фактора элонгации). Эластазы *Pseudomonas aeruginosa* повышают проницаемость альвеолярного эпителия вследствие разрушения плотных контактов между альвеолоцитами. Повышение проницаемости, в свою очередь, облегчает проникновение воспалительных клеток, привлеченных ЛПС, в просвет альвеол [25-28]. В исследовании Le Berre R. и соавт. (2004) показано, что при НПн, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, усилен апоптоз альвеолоцитов [26]. Ехо-У фактор с активностью фосфолипазы А2 обладает прокоагулянтными свойствами [27], а также повреждает альвеолоциты и альвеолярные макрофаги [28]. Инстилляционная культура *Pseudomonas aeruginosa* в легкие вызывает развитие отека легких (ОЛ) [29].

Klebsiella pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis carinii* стимулируют синтез клетками иммунной системы легких Фактора Некроза Опухоли альфа (ФНО-α), который играет важную роль в патогенезе ОРДС [87-88]. При экспериментальной Пн, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, отмечаются патоморфологические признаки деструкции альвеол, связанной с активацией макрофагов [30, 87-88].

Ключевое звено патогенеза ОРДС при Пн – повреждение альвеолоцитов. Масштаб повреждения альвеолоцитов в большой степени определяет исход ОРДС [11]. Таким образом, роль микроорганизмов заключается в том, что они вызывают структурные повреждения аэрогематического барьера и нарушают ограниченность воспалительного процесса в легких [87-88, 90-91].

Легкие в норме обладают эффективной защитой и способностью к отграничению инфекции. Альвеолоциты I типа обеспечивают диффузию газов и барьерную функцию, реабсорбцию жидкости; альвеолоциты II типа – репарацию поврежденного эпителия, синтез и деградацию сурфактанта [11]. Альвеолярные макрофаги контролируют отграничение воспалительного ответа в легких при большинстве Пн. Это подтверждается данными ряда экспериментальных работ. При интратрахеальном введении бактериального ЛПС животным воспалительный ответ развивается только в легких, но не в плазме крови. И наоборот. При интратрахеальном введении нелетальных доз бактериальных культур активация цитокинов происходит только в легких, в плазме крови ее почти не наблюдается. При односторонней Пн активация цитокинов наблюдается

преимущественно в пораженном легком, а не в противоположном. Уровни цитокинов в плазме крови в таком случае низкие [31-32, 91-93]. Воспалительная реакция в легочной ткани после интратрахеального введения ЛПС *Escherichia coli* более выражена по сравнению с интраперитонеальным введением (модель непрямого ОРДС) [32].

Тем не менее, отграничение легочной инфекции носит относительный характер: СВР развивается почти всегда. При экспериментальной Пн после введения в легкие нелетальной дозы культуры *Klebsiella pneumoniae* повышаются уровни ФНО- α , хемокинов и интерферона- γ (ИФН- γ) на 12-24 ч. в печени и селезенке. У пациентов с Пн регистрируются повышенные уровни провоспалительных цитокинов в крови, что коррелирует с тяжестью Пн. Системная воспалительная реакция более выражена, если присутствуют внелегочные очаги инфекции. У пациентов с Пн более повышен по сравнению с контролем уровень интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β) в плазме крови. Пневмонии, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, сопровождаются нарастанием в крови уровней ИЛ-6 и 8, которые являются характерными медиаторами ОРДС [92-93, 124].

ОРДС при Пн развивается при диффузном повреждении альвеолоцитов и снижении иммунитета, когда нарушается аэрогематический барьер и создаются условия для проникновения цитокинов и микроорганизмов в кровь и развития сепсиса.

Эпителиальный барьер менее проницаем, чем эндотелиальный. Поэтому его повреждение вызывает быстрое нарастание ОЛ, нарушение удаления отечной жидкости и продукции сурфактанта альвеолоцитами II типа, активацию СВР и свертывающей системы крови; транслокацию микроорганизмов в кровь. Нарушения в системе сурфактанта при прямом ОРДС развиваются очень рано и сохраняются длительное время. При повреждении альвеолоцитов II типа нарушается респителизация и развивается фиброз – инвалидизирующий исход ОРДС [11, 77-78, 94-95].

При тяжелой Пн деятельность альвеолярных макрофагов нарушена, микробная нагрузка высока. Поэтому происходит привлечение дополнительных лейкоцитов посредством выброса цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, хемокинов, колониестимулирующих факторов, интерлейкина-12 (ИЛ-12, ИЛ-18, ИФН- γ). В условиях сохранной регуляции их деятельность ограничена противовоспалительными цитокинами (ИЛ-10, агонист рецептора ИЛ-1, растворимая фракция рецептора ФНО- α , белки сурфактанта), что нарушено при критических состояниях и ведет к развитию сепсиса. Важным медиатором ОРДС в условиях Пн является ЛПС [11, 77-78, 87, 96].

По данным клинических и экспериментальных исследований, при тяжелой Пн, осложняющейся ОРДС, концентрация цитокинов больше в БАЛЖ, чем в крови [14, 32, 91-93]. Типичными цитокинами, повышенными в крови и БАЛЖ больных с ОРДС, являются

ИЛ-6 и 8. ФНО- α больше повышен в плазме, чем в БАЛЖ [14, 32, 35]. Цитокиновый профиль ОРДС и тяжелой Пн идентичны, что доказывает их тесную патофизиологическую связь [92-93]. Повреждение аэрогематического барьера в здоровом легком при развитии ОРДС на фоне односторонней Пн во многом связано с повреждающим действием ФНО- α на эндотелиоциты сосудов здорового легкого [95].

Таким образом, повреждение альвеолоцитов, отек и системная воспалительная реакция определяют развитие ОРДС при Пн.

Свойства макроорганизма

Более тяжелое течение Пн, с развитием сепсиса, характерно для иммунодефицитных (ИД) состояний. Уремия, печеночная недостаточность, цирроз печени, миелома вызывают преимущественное снижение В-клеточного звена иммунитета. Т-клеточные лимфомы, кортикостероиды, ВИЧ-инфекция, химиотерапия, системная красная волчанка, вирусы (герпес, цитомегаловирус, вирус птичьего гриппа), риккетсии, возбудители системных микозов, внутриклеточные паразиты, листерии, пневмоцисты, - снижение Т-клеточного звена. Стрептококки, гемофилы оказывают влияние на гуморальные компоненты иммунитета. При нейтропении часты грибковые поражения легких. Несмотря на то, что нейтрофилы играют важную роль в патогенезе ОРДС, он развивается и при нейтропении [11]. Пн на фоне ИД связаны со специфическими возбудителями в зависимости от вида ИД. Наиболее типичные клинические ситуации, связанные с ИД, – ВИЧ-инфекция, терапия кортикостероидами, химиотерапия, трансплантация органов и тканей, гипо- и аспления. Для пациентов с аспленией характерны тяжелые диффузные Пн, смертность при которых достигает 45%. Тяжелые осложнения Пн (некротизирующая Пн, формирование полостей и абсцессов, эмпиема плевры, сепсис, ОРДС) чаще развиваются у пожилых пациентов, страдающих болезнями легких и сердечно-сосудистой системы, курящих [88]. Показана сниженная бактерицидная активность нейтрофилов у травмированных больных с НПн и ОРДС, что выражается в сниженной элиминации *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [96]. В развитии НПн важную роль играют такие факторы, как интубация, колонизация аппаратуры для ИВЛ, постановка желудочного зонда и др. [19].

Значительную роль в этиопатогенезе осложнений Пн играют генетические факторы. Исследований по данному вопросу в настоящее время немного. Известно, что люди, секретирующие значительные количества ФНО- α (высокие секреторы), имеют АА-генотип, связанный с риском развития септического шока 18,0% по сравнению с 2,9% у низких секреторов (GG генотип). GG-генотип обладает протективным эффектом против

развития септического шока [97]. Нозокомиальная Пн развивается при тяжелых травмах и общем перитоните достоверно реже у лиц с генотипом GSTM1+GSTT1+ (гены глутатион-S-трансферазы) [98]. Генетический полиморфизм гена, отвечающего за свойства сурфактанта снижать поверхностное натяжение (*SFTPB*), ассоциирован с повышенным риском развития прямого ОРДС, особенно у женщин. Подобный вариант полиморфизма не выявлен у больных с непрямым ОРДС [99].

Влияние ятрогенных факторов

Значительную роль в генерализации легочной инфекции играют ятрогенные факторы – ИВЛ, токсическое действие кислорода, лечебные мероприятия.

ИВЛ в традиционных режимах, в отличие от ИВЛ в протективном режиме, приводит к вентилятор-ассоциированному повреждению легких (как здоровых, так и поврежденных при ОРДС), которое выражается в развитии баротравмы (пневмоторакс, пневмомедиастинум, формирование микрокист), волюмотравмы, ателектотравмы. Волюмо-, баро-, и ателектотравма приводят к повреждению альвеолоцитов и эндотелиоцитов с последующим развитием ОРДС, высвобождением про- и противовоспалительных цитокинов в легких с последующей их диффузией в кровь. ИВЛ с меньшими дыхательными объемами снижает летальность больных с ОРДС [4, 78, 100-101].

Экспериментально показана возможность транслокации бактерий и их продуктов из легких в кровь при травматичной ИВЛ (Lachmann R., 2004, 2007) [102-103]. ИВЛ способствует перераспределению баланса в цитокиновой сети в сторону провоспалительных медиаторов [91-93, 124]. В экспериментальном исследовании Kurahashi K. (2004) на модели Пн, вызванной введением культуры *Pseudomonas aeruginosa* в одно из легких, показано, что протективная ИВЛ, в отличие от традиционной, не может остановить прогрессирование повреждения легкого, зараженного культурой *Pseudomonas aeruginosa*, но защищает неинфицированное легкое от развития ОЛ и воспалительной реакции [28]. Тот же автор показал, что повреждение аэрогематического барьера здорового легкого в значительной степени обусловлено действием ИВЛ: перерастяжение структур аэрогематического барьера здорового легкого на фоне уже развившейся СВР или Пн в противоположном легком вызывает высвобождение ФНО- α альвеолоцитами и альвеолярными макрофагами. Показано, что использование низких дыхательных объемов уменьшает проницаемость аэрогематического барьера [104], а высокое положительное давление конца выдоха (ПДКВ) при односторонней Пн снижает риск диссеминации микробов и воспалительных медиаторов в легких [105]. Клинических

исследований по данному вопросу немного: ИВЛ с дыхательным объемом 10 мл/кг и ПДКВ 0 см водн. ст. вызывает повреждение здоровых легких [106]; протективные режимы ИВЛ приводят к снижению степени СВР и более ранней экстубации после эзофагэктомии [107]; применение высоких дыхательных объемов по сравнению с низкими ассоциируется с большим количеством легочных инфекций, длительными сроками ИВЛ и пребывания в отделении реанимации [108].

Токсичность кислорода была описана L. Smith в 1897 г. и 1899 г. Автор показал, что кислород при повышенном давлении действует раздражающе на легкие и вызывает воспаление, а на поврежденные легкие кислород может оказывать токсическое воздействие и при низких парциальных давлениях. Ингаляция 100% кислорода в течение 24 ч вызывает повреждение структур аэрогематического барьера [109-112].

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО РЕСПИРАТОРОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Диагностика нозокомиальной пневмонии

Диагностические критерии и шкалы.

Для диагностики НПн разработаны диагностические критерии [19], которые имеют чувствительность 69%, специфичность не выше 75%. Диагностика НПн остается значительной проблемой, особенно у больных с ОРДС. Обычные признаки Пн, такие как температура, лейкоцитоз, гнойная мокрота, инфильтрация на рентгенограмме, неспецифичны для больных, находящихся на ИВЛ [113]. Вследствие несовершенства критериев диагностики данные о частоте НПн несколько завышены и включают в себя другие заболевания (инфаркт легкого, ателектаз и др.) [19]. У больных с ОРДС ВАП развивается позже и связана с полирезистентными штаммами. Клинические признаки ВАП и ОРДС сходны: в исследовании Chastre J. и соавт. (1998) не было обнаружено различий по температуре, лейкоцитозу, индексу оксигенации (ИО) или рентгенологическим признакам между больными ОРДС с ВАП или без нее [114-115].

Для диагностики и мониторинга НПн широко используется шкала CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), разработанная Pugin J. и соавт. [116]. В шкале учитываются такие критерии, как температура, лейкоциты крови, выраженность бронхиальной секреции, ИО, степень инфильтрации на прямой рентгенограмме легких, данные микробиологического исследования. Оценка в 6-7 баллов отражает НПн умеренной тяжести, 8-9 баллов – тяжелую НПн, 10 и более баллов – крайне тяжелую НПн. Результаты исследований чувствительности и специфичности данной шкалы крайне

противоречивы (чувствительность 72-93%, специфичность 42-100%) и зависят от выбранного контроля. Систематический контроль CPIS позволяет оценивать динамику НПн и эффективность антибиотикотерапии [117].

Лучевые методы диагностики

Рентгенография органов грудной клетки в передне-задней и боковой проекциях – обязательное исследование при подозрении на НПн или ОРДС. Рентгенологические изменения при НПн крайне разнородны и представлены очагами уплотнения легочной ткани в различных отделах легких, долевого или сегментарной инфильтрацией легочной ткани с видимыми на этом фоне просветами бронхов. Описаны рентгенологические изменения, типичные для ряда возбудителей [13, 19].

Рентгенологический метод обладает высокой чувствительностью (87-100%), но низкой специфичностью в отношении диагностики НПн. Описаны ситуации, когда не отмечается рентгенологических изменений у больных с морфологически подтвержденной Пн (до 10%; у лиц с ИД – до 20%). Качество рентгеновских снимков, выполненных передвижными аппаратами, низкое: в 33% НПн не диагностируется на прямых рентгенограммах по сравнению с КТ. Важно выполнять снимки в передне-задней и боковой проекциях, а также обеспечивать постоянство экспозиции в динамике и учитывать влияние ИВЛ на качество снимков. Трактовка рентгенограмм субъективна [4, 13, 15, 17-18, 118].

Компьютерная томография (КТ) легких более информативна в отношении диагностики НПн, поскольку обладает большей разрешающей способностью и не имеет суммационного эффекта. Компьютерная томография легких позволяет дифференцировать НПн и сопутствующую патологию (опухоли, бронхоэктазы, отек легких, ОРДС, ателектазы, плевральный выпот и др.), точно локализовать пневмонические очаги. Больным на ИВЛ для диагностики НПн обязательно должна выполняться КТ легких, поскольку стандартная рентгенография малоинформативна [4, 13, 15, 17-18, 118].

Микробиологические методы диагностики

Наиболее достоверным методом диагностики НПн является *количественное бактериологическое* исследование крови и БАЛЖ, которые позволяют подтвердить или исключить наличие НПн и отличить “чистое” ОРДС от ОРДС с вторичной НПн, или на фоне НПн [119]. Важным является также *посмертное микробиологическое исследование* ткани легких, выполняемое патологом.

Чаще всего НПн у лиц без ИД вызывают аэробные, Грам-отрицательные бактерии и Грам-положительные кокки. Микробиологический профиль НПн отличается в разных

стационарах. Для больных с ОРДС характерны микробные ассоциации. Важным является вопрос дифференцирования колонизации и инфекции: только у 23% больных колонизация дыхательных путей приводит к развитию НПн [4, 13, 19, 118, 120].

Для получения достоверных результатов важно строгое соблюдение методики забора и транспортировки микробиологического материала. Забор БАЛЖ производится путем 3-6 кратного введения 120 мл физиологического раствора через катетер или бронхоскоп. Считается, что при этом омывается около 1 млн. альвеол, т.е. всего лишь 1% поверхности легких и 1 мл общего объема легочных секретов. Высок риск забора малого количества сильно разведенной БАЛЖ. Проведение бронхоскопии связано с некоторым риском развития гипоксемии, распространения инфекции по территории легких, развития бактериемии [13, 120]. Образцы должны быть транспортированы в лабораторию как можно быстрее: микробиологические исследования выполняются в течение 30 мин. после забора. Перед проведением микробиологического исследования обязательно следует оценить пригодность образца мокроты для культурального исследования: в окрашенном по Граму мазке с увеличением *100 должно быть более 25 нейтрофилов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения. Обязателен цитологический анализ БАЛЖ с окраской по Граму и Гимзе, что позволяет выявить воспалительные клетки, бронхиальный эпителий (признак загрязнения секретами верхних дыхательных путей), внутриклеточные бактерии и грибы. Окраска мазка по Цилю-Нильсену помогает идентифицировать возбудителей туберкулеза. Микроскопия БАЛЖ с окраской по Граму и Гимзе позволяет провести экспресс диагностику Пн и назначить стартовую антибиотикотерапию [13, 19].

Достаточной чувствительностью и специфичностью в диагностике НПн обладают только количественные бактериологические исследования, которые дают возможность получения положительных результатов посевов еще до появления рентгенологических признаков НПн [121]. Согласно исследованиям, у больных с травмой количественный БАЛЖ позволяет своевременно дифференцировать ОРДС от НПн (M. Croce, 1999) [119, 120]. По результатам количественных микробиологических исследований 43% больных нуждаются в смене начального режима антибактериальной терапии, поскольку 27% из них ранее получали неэффективные антибиотики, 9% - нерациональную схему антибиотикотерапии, 7% - не нуждались в антибиотикотерапии в принципе [121].

Трахеальные аспираты обладают чувствительностью 67-91% и специфичностью 59-92%. Микробы, выделенные из трахеальных аспиратов, только в 50% случаев совпадают с результатами посмертного микробиологического исследования легких. Исследование трахеальных аспиратов не может считаться достоверным, поскольку они почти всегда

загрязнены содержимым ротоглотки, а трахея быстро колонизируется микробами после интубации [119-123].

По данным крупных клинических исследований, предпочтительными являются исследование БАЛЖ, использование методики защищенных щеток и телескопических катетеров с обтураторами. Диагностическими считаются следующие титры:

➤ 10^4 или 10^5 КОЕ/мл в зависимости от участка легкого при бронхоскопическом заборе БАЛЖ (чувствительность 72-100%, специфичность 69-100%);

➤ 10^3 КОЕ/мл при использовании методики защищенных щеток (чувствительность 64-100%, специфичность 60-95%);

➤ 10^4 КОЕ/мл при использовании “защищенного” БАЛЖ (чувствительность 82-92%, специфичность 83-97%) и “защищенного” слепого катетера (чувствительность 100%, специфичность 82,2%) [119-123].

Микробиологические исследования крови информативны для диагностики НПн только в том случае, если в БАЛЖ и крови выявляются одинаковые микроорганизмы [13, 19, 119-123].

Тем не менее, микробиологические методы диагностики сопряжены с рядом проблем. Если больной находится в стационаре более 48 ч., его дыхательные пути колонизируются нозокомиальной флорой. В таком случае отличить патогенный микроорганизм от колонизатора становится сложно [13, 19, 119-123]. Бактериальная нагрузка в легких не коррелирует с уровнем цитокинов БАЛЖ в условиях лечения антибиотиками. Отмечаются также случаи ложноотрицательных результатов исследования БАЛЖ – около 7% - что не влияет на летальность [120]. 40% микробиологических образцов не дают роста через 24 ч после начала антибактериальной терапии, и 60% - через 48 ч [123]. У 50% больных в принципе не удается выявить микроорганизм. Результаты микробиологических исследований можно получить только через 24-48 ч. Кроме того, всегда возникает проблема выбора участка пораженной легочной ткани, из которого должен производиться забор материала [19, 119-124].

Исследования биологических жидкостей

Перспективны методы количественного определения цитокинов в крови и БАЛЖ, а также серологические исследования крови и БАЛЖ, которые позволяют оценить степень выраженности СВР при НПн, прогнозировать развитие осложнений, дифференцировать ОРДС и НПн.

В настоящее время не определены цитокины, которые могли бы быть надежными диагностическими признаками НПн. У больных Пн в критических состояниях отмечается увеличение концентрации ФНО- α и ИЛ-6 в венозной крови. При неблагоприятном исходе

заболевания регистрируются увеличение ИЛ-1 β в первые сутки, ФНО- α и ИЛ-6 в третьи сутки [124].

Исследование *прокальцитонина* сыворотки крови позволяет отличить бактериальную инфекцию от вирусной, инфильтраты инфекционной и неинфекционной природы на рентгенограмме, что определяет тактику лечения. Достоверные для инфекции при ВПн уровни прокальцитонина – $>0.25-0.5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Прокальцитонин может с успехом применяться для диагностики и прогнозирования течения ВАП. Прокальцитонин сыворотки крови более информативен, чем прокальцитонин БАЛЖ [125].

Для диагностики Пн используются *C-реактивный белок* (чувствительность 87%, специфичность 88%), *sTREM-1* (растворимый рецептор миелоидных клеток), *ЛПС* (уровень в БАЛЖ более 6 EU/мл позволяет различить Грам-положительных и Грам-отрицательных возбудителей Пн с чувствительностью 81% и специфичностью 87%) [113, 126].

Диагностический торакоцентез с исследованием плевральной жидкости показан исключительно при наличии плевральной жидкости с толщиной слоя не менее 10 мм или при тяжелом состоянии больного. Проводятся биохимические, цитологические, серологические, микробиологические исследования плевральной жидкости [13, 19].

Гистологические методы диагностики

Прижизненные и посмертные гистологические исследования легких позволяют провести дифференциальную диагностику ОРДС, НПн и других более редких заболеваний легких, что определяет тактику лечения. Однако результаты ряда исследований свидетельствуют, что у 30% больных с клиническими признаками НПн гистологически она не подтверждается, а в 30% случаев морфологически подтвержденных НПн не регистрируется клинических и рентгенологических признаков. Трактовка результатов гистологического исследования субъективна: мнения специалистов расходятся в 18-38% случаев [13, 17-18, 60, 127-128].

Материалы для исследования могут быть получены как в ходе биопсии (трансторакальной или выполненной через бронхоскоп), так и при аутопсии. Биопсия позволяет уточнить диагноз в 46% случаев, однако у пациентов в критическом состоянии является причиной наступления летального исхода в 8,6% наблюдений. Поэтому данный метод исследования целесообразно использовать исключительно при нарастающей отрицательной динамике состояния больного и неэффективности проводимого лечения, когда есть неуверенность в диагнозе ВАП и требуется прижизненно исключить опухолевый процесс, туберкулез и др. [129].

Гистологические изменения при НПн крайне разнообразны, в значительной степени отличаются от морфологии внебольничной Пн и определяются различиями в их этиологии (чаще микробные ассоциации, особенно при сочетании с ОРДС), влиянием основной патологии, факторами лечения, состоянием иммунной системы, фоновыми хроническими заболеваниями. При НПн отмечается развитие альвеолитов и бронхопневмоний. Для альвеолитов характерно повышение содержания нейтрофилов в капиллярах легких, накопление фибринозного экссудата в альвеолах, кровоизлияния. Для бронхопневмоний типично начало воспалительного процесса с бронхов, стенки которых отечны, полнокровны, эпителий с признаками десквамации. Гистологические изменения, характерные для НПн, развиваются через сутки после черепно-мозговой травмы. Для НПн, возникшей после обширных оперативных вмешательств, характерно сочетание признаков альвеолита и фокусов полисегментарной Пн. При ВАП отмечаются деформация бронхов со сращиванием их эпителия, интерстициальный и альвеолярный отёк, повышение проницаемости сосудов, кровоизлияния, ателектазы, дистелектазы, очаговая острая эмфизема, а также нейтрофильный альвеолит. Вентилятор-ассоциированная Пн вначале развивается в виде мелкоочаговой Пн, повреждающей один или несколько альвеолярных ходов (альвеолит). Затем происходит слияние воспалительных очагов, – Пн становится крупноочаговой [13, 17-18, 59-60, 127-128].

Описаны типичные гистологические изменения, характерные для НПн, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, грибов рода *Candida*. Так, патоморфология НПн, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, отличается в зависимости от пути распространения инфекции. При аспирационном распространении микроорганизмов отмечаются бронхит, бронхиолит, сливная бронхопневмония, разрушение альвеолоцитов. Для гематогенного пути распространения характерны мелкие очаги кровоизлияний и коагуляционных некрозов в легких; воспалительных клеток в очаге немного вследствие ингибирующего действия факторов вирулентности микроба на фагоцитоз; демаркационное воспаление выражено слабо; зона некроза окружена полнокровными сосудами. Для синегнойной инфекции характерны некрозы компонентов межальвеолярных перегородок, мелких бронхов и кровеносных сосудов, тромбозы и кровоизлияния [13, 17-18, 59-60, 87-88, 127-128].

Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома

Диагностические критерии и шкалы ОРДС

В 1967 г. Ashbaugh D.G. и соавт. [9] опубликовали первые описания 12 больных с клиническими признаками ОРДС, который в то время был обозначен термином

“респираторный дистресс-синдром”. Позднее данный термин трансформировался в “респираторный дистресс-синдром взрослых”, поскольку считалось, что основой его патогенеза являлось нарушение в системе сурфактанта. В 1969 г. Moore F.D. и соавт. показали, что повреждение системы сурфактанта не является ведущим в патогенезе ОРДС [77, 109-111].

В 1988 г. Г.А. Рябовым была предложена классификация ОРДС (табл. 2), в которой впервые были выделены четыре стадии (фазы) ОРДС, что открыло возможности для дифференцированного подхода к лечению ОРДС. Однако первую, обратимую стадию ОРДС (“фазу повреждения”) диагностировали исключительно ретроспективно, поскольку рентгенологические признаки ОРДС появляются на третьей стадии ОРДС на фоне прогрессирования острой дыхательной недостаточности [109-110].

В 1988 г. в Университете Калифорнии (США) была разработана шкала повреждения легких J. Murray [130]. Это полуколичественный метод оценки, который можно использовать как для стартовой оценки тяжести, так и в динамике. Авторы рекомендовали использовать данную шкалу у больных с сепсисом и травмой. В шкале учитываются степень инфильтрации легких по рентгенограмме, индекс оксигенации, уровень ПДКВ, статический комплайнс легких. 0 баллов отражает отсутствие повреждения легких, 0,1-2,5 – повреждение средней выраженности, более 2,5 – тяжелое повреждение легких.

Несмотря на широкое использование шкалы Murray, уровень ее информативности невысок. В настоящее время нет доказательств того, что оценка степени повреждения легких по данной шкале в первые сутки ОРДС коррелирует с исходом. Чувствительность шкалы – 83%, специфичность – 57%. Такие критерии, включенные в шкалу Murray, как рентгенологические и ПДКВ, малоинформативны и зависят от многих факторов, помимо ОРДС [4, 77, 132].

В 1994 г. состоялась **Американо-Европейская согласительная конференция по ОРДС** [42], на которой были приняты термины “острый респираторный дистресс-синдром” (вместо “респираторный дистресс-синдром взрослых”) и “острое повреждение легких” (ранняя стадия ОРДС). Однако анализа динамики патологических процессов и возможностей дифференцированного лечения на разных стадиях ОРДС проведено не было. В рамках конференции были сформулированы диагностические критерии ОРДС:

I. Острое начало.

II. Гипоксемия: $IO \leq 300$ мм рт. ст. для ОРДС или $IO \leq 200$ мм рт. ст. для ОРДС независимо от применения ПДКВ.

III. Инфильтраты в обоих легких на прямой рентгенограмме грудной клетки (билатеральное поражение).

IV. Давление заклинивания легочной артерии <18 мм рт. ст. или клишические критерии отсутствия недостаточности левого желудочка (ЛЖ).

Чувствительность данных критериев 75%, специфичность 84%. Критерии АЕСК более чувствительны и специфичны в диагностике непрямого ОРДС по сравнению с прямым (85% vs. 78%). Критерии малоспецифичны, что отмечали даже их разработчики [43]. Их использование приводит к гипердиагностике ОРДС: в исследовании Esteban A. и соавт. (2004) у 31 больного из 43 (72,1%) с положительными критериями ОРДС по АЕСК на аутопсии была выявлена Пн [133]. В исследовании Meade M. et al. (2001) было показано, что врачи чаще используют шкалу Murray (62%), чем критерии АЕСК (55%) [134]. Данные критерии не позволяют диагностировать раннюю стадию ОРДС, тем более ОРДС при Пн [17-18].

В 2005 г. по результатам многоцентрового исследования Ferguson N. и соавт. (2005) предложили систему диагностики ОРДС, выработанную по методике Delphi [140]:

- 1. Острое начало (в пределах 72 ч).*
- 2. ИО ≤ 200 мм рт. ст. при применении ПДКВ более 10 см. водн. ст.*
- 3. Инфильтраты в обоих легких на прямой рентгенограмме грудной клетки (билатеральное поражение).*
- 4. Давление заклинивания легочной артерии <18 мм рт. ст. или фракция выброса левого желудочка более 40% + наличие факторов риска ОРДС.*

Отличительной особенностью данных критериев является то, что в них учитывается влияние ПДКВ на ИО, а также наличие факторов риска ОРДС. Чувствительность данных критериев составляет 69%, специфичность – 82%. Критерии не получили широкого распространения в клинической практике.

В 2006 г. в связи с внедрением в практику реаниматологии новых технологий оценки степени выраженности отека легких по методике транспульмональной термодилуции в НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН были разработаны критерии и классификация ОРДС (табл. 2). Принципиальным отличием данных критериев от всех остальных является включение в алгоритм индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), что позволило улучшить результаты диагностики и лечения ранней, обратимой стадии ОРДС (первая стадия ОРДС – острое повреждение легких), когда еще нет рентгенологических признаков синдрома. Данная классификация коррелирует с морфологической классификацией ОРДС и включает в себя следующие элементы [17-18]:

1. *Острое начало (в пределах 72 ч).*
2. *Гипоксемия: ИО \leq 300 мм рт. ст. для 1 ст. ОРДС независимо от применения ПДКВ.*
3. *Индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) $>$ 7 мл/кг*
4. *Отсутствие признаков недостаточности ЛЖ (клинические или инструментальные данные).*
5. *ИО \leq 200 мм рт. ст. + билатеральные инфильтраты в легких на прямой рентгенограмме грудной клетки – для поздних стадий ОРДС (2-3 ст.)*

Рассмотрим информативность элементов данного диагностического алгоритма.

Острота начала (в пределах 72 ч. от воздействия провоцирующего фактора) и длительность течения (дни, недели) – важнейшие признаки ОРДС, которые дают возможность отличить его от сходных по клинике хронических заболеваний легких. Однако специфичность данного критерия низка [4, 17-18].

Снижение индекса оксигенации – ключевой маркер ОРДС. Распространенной ошибкой является диагностика ОРДС только по снижению ИО, без учета всей клинической картины. Индекс оксигенации один из наиболее чувствительных маркеров повреждения альвеолярно-капиллярного барьера, но его специфичность низка – он может снижаться при тяжелой Пн, обтурации бронхов, ателектазах и др. Информативность ИО ниже, чем рентгенологических критериев. Величина ИО в значительной степени зависит от используемого уровня ПДКВ, а выбранные диагностические уровни ИО – 200 и 300 мм рт. ст. – крайне условны [4, 17-18]. Прогностическая значимость ИО остается неясной. В работе Bone R. и соавт. (1989) было показано, что ИО на момент диагностики ОРДС не имеет прогностического значения, но оно появляется через 24-48 ч [135].

Отражением прогрессирования ОЛ и важным диагностическим признаком ОРДС является также *нарастание легочного шунта*, которое начинается в конце первых – начале вторых сут развития ОРДС и достигает 10-15% во второй фазе и 20-30% в третьей фазе ОРДС (по классификации Рябова Г.А.). Выраженное шунтирование крови в легких способствует прогрессированию гипоксии [4, 109-112].

Важным элементом диагностики ОРДС, позволяющим отличить его от кардиогенного ОЛ, является измерение *параметров преднагрузки*. Классическими методами оценки преднагрузки являются оценка центрального венозного давления (ЦВД) и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). ЦВД нередко используется для косвенной оценки волемического статуса больного. Однако на величину ЦВД влияют работа сердца и тонус вен, использование вазопрессоров, тип дыхания (аппаратное или

спонтанное), ИВЛ с ПДКВ, внутрибрюшное давление, что снижает информативность данного показателя [136-138].

Таблица 2.

Классификации острого респираторного дистресс-синдрома [17-18, 109-110]

Классификация Рябова Г.А. (1988)		Классификация НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН (2007)	
Стадии	Диагностические критерии	Стадии	Диагностические критерии
I. Начальные проявления	Отсутствуют	I. Обратимая острое повреждение легких	Острое начало, одышка, изолированные хрипы, ИВСВЛ>7 мл/кг , ИО<300 мм рт. ст., легочный шунт 10-15%, отсутствие признаков недостаточности ЛЖ
II. Свободный интервал	Снижение PaO ₂ , легочный шунт 10-15%, умеренная одышка		
III. Прогрессирующая дыхательная недостаточность	Выраженная одышка, гипоксия с гиперкапнией, легочный шунт 20-40%, ИВЛ, рентгенологические признаки (билатеральная инфильтрация), нозокомиальная пневмония	II. Прогрессирующая дыхательная недостаточность	Выраженная одышка, ИВСВЛ>7 мл/кг , ИО <200 мм рт. ст., легочный шунт 20-40%, рентгенологические признаки (билатеральная инфильтрация) , нозокомиальная пневмония
IV. Терминальная	Полиорганная недостаточность, кома, легочный шунт 50-60%, метаболический ацидоз, ригидность легких, нарушения гемодинамики, инфекции. Высокая летальность.	III. Терминальная	Полиорганная недостаточность, кома, легочный шунт 50-60%, метаболический ацидоз, ригидность легких, нарушения гемодинамики, инфекции. Высокая летальность.

Давление заклинивания легочной артерии традиционно используется в качестве маркера недостаточности ЛЖ: при систолической или диастолической дисфункции миокарда ЛЖ ДЗЛА повышается. Однако информативность ДЗЛА низка, особенно при ОРДС: ИВЛ с ПДКВ, клапанные пороки сердца, тромбоэмболия легочной артерии, применение инотропных и вазоактивных препаратов затрудняют интерпретацию ДЗЛА. Отмечено, что ДЗЛА повышается у 27% больных с ОРДС и нарастает по мере прогрессирования заболевания и роста легочной гипертензии. ДЗЛА адекватно отражает преднагрузку левого сердца только при нормальной растяжимости миокарда левых отделов сердца, а при ОРДС часто развиваются миокардиты, аритмии и др., что изменяет растяжимость миокарда [138-139].

Волевические (объемные) показатели (глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО), внутригрудной объем крови (ВГОК)), измеряемые с помощью транспульмональной термодилуции, являются более чувствительными маркерами преднагрузки. Они интегрально отражают преднагрузку на сердце, а не только на его правые или левые отделы, меньше зависят от комплайнса миокарда и внутригрудного давления на фоне ИВЛ, поэтому более точно отражают изменения в волевическом статусе, чем ДЗЛА, ЦВД, конечно-диастолический объем правого желудочка и конечно-диастолическая площадь ЛЖ. Они позволяют точнее оценить преднагрузку у больных с ОРДС и септическим шоком по сравнению с эхокардиографией. Данные показатели сохраняют информативность на фоне ИВЛ, вспомогательной вентиляции и спонтанного дыхания, при нормоволемии и умеренной гиповолемии, на фоне легочной гипертензии [137-139].

Информативность ВГОК как маркера преднагрузки и волевического статуса, его большая точность по сравнению с ЦВД и ДЗЛА, результативность инфузионной терапии под контролем ВГОК были показаны в различных исследованиях при септическом и ожоговом шоке, в кардио-, нейрохирургии, трансплантологии, общей хирургии [138]. Исследования Boussat S. и соавт. (2002) указывают на связь ВГОК и ВСВЛ у больных с септическим шоком [139]. Галстян Г.М. и соавт. (2005) показали, что ДЗЛА и ГКДО коррелируют между собой с высокой достоверностью ($r +0,62$, $p < 0,01$). Предлагается также использовать отношение ГКДО/ДЗЛА как показатель степени растяжимости миокарда [137].

Не следует забывать, что в реальной практике возможно сочетание ОРДС и кардиогенного ОЛ, что особо отмечалось на АЕСК [42]. Имеющиеся в настоящее время критерии ОРДС не позволяют провести дифференциальную диагностику кардиогенного и некардиогенного отека легких.

Количественная оценка отека легких стала возможной недавно и позволяет проводить дифференциальную диагностику ОЛ, а также мониторинг его динамики и эффектов терапевтических мероприятий. Количественной мерой ОЛ является внесосудистая вода легких (ВСВЛ). Накопление ВСВЛ (повышение ИВСВЛ) – ключевой элемент патогенеза ОРДС, отличающий его от Пн. В доступной литературе нам не удалось найти данных о накоплении ВСВЛ при тяжелых НПн [4, 13, 17-18].

Проблемой количественного измерения ВСВЛ начали заниматься еще в 50-е гг XX в., но интерес к ней не угасает и по сей день. В 1992 г. *Schuster D.* предложил использовать показатель ВСВЛ в качестве маркера ОЛ [141]. В 1999 г. *Lange N.R.* писал “... изменения внесосудистой воды в легких само по себе не может повлиять на принятие решения в интенсивной терапии. Аналогичным образом, пока никто не доказал, что применение других методов измерения внесосудистой воды в легких позволяет как-то изменить исход для пациентов” [142]. С этим утверждением нельзя согласиться в настоящее время. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что контроль динамики ВСВЛ в процессе лечения уменьшает продолжительность ИВЛ и длительность пребывания больного в отделении реаниматологии, а также снижает летальность в группе больных с некардиогенным ОЛ. Повышение ИВСВЛ >10 мл/кг сопровождается более чем 60% летальностью [143-145]. *Eisenderg P.* и соавт. (1987) показали, что измерение ВСВЛ наряду с лечебными мероприятиями, направленными на ее снижение, ускоряют разрешение ОЛ и улучшает исход заболевания [146]. Снижение ИВСВЛ менее 7,5 мл/кг приводит к достоверному росту ИО [147]. В исследовании *Sakka G.* и соавт. (2002) в группе из 373 больных отделений реаниматологии было показано, что умершие имели более высокие уровни ИВСВЛ по сравнению с выжившими (15,6 по сравнению с 12,2 мл/кг). При ИВСВЛ >15 мл/кг летальность составила 65%, при ИВСВЛ <10 мл/кг – 33% [148]. Увеличение ВСВЛ >16 мл/кг имеет 100% специфичность и 86% чувствительность в отношении прогнозирования летального исхода [149]. Динамика ВСВЛ бралась за основу ряда крупных клинических исследований лечебных стратегий при ОРДС, в некоторых из которых было доказано значение ограничения режима инфузионной терапии [150]. По данным *Кузькова В.В.* (2006) ИВСВЛ сильно коррелирует с показателями шкалы Murray, но слабо – с результатами рентгенографии грудной клетки [78, 151].

Физиология внесосудистой воды легких. Легкие в норме на 80% состоят из воды. В легких всегда содержится определенное количество ВСВЛ – 3-7 мл/кг (около 500 мл). Эти данные получены в результате экспериментов на животных и не проверены в условиях клиники, но тем не менее используются в качестве “нормы” ВСВЛ [143-152].

Обмен ВСВЛ подчиняется закону Старлинга о транскапиллярном обмене жидкостей (*E. Starling, 1896*). Renkin E. (1986) предложил модификацию уравнения Старлинга применительно к ВСВЛ [153]:

$$\text{ВСВЛ} = (L_p \cdot S) [(P_c - P_i) - s(P_c - \Pi_i)] - \text{ток лимфы}$$

где L_p – гидравлическая проводимость для воды (см/мин/мм рт. ст.), S – площадь поверхности (см²), P_c и P_i – гидростатическое давление внутри капилляра и в интерстициальном пространстве (мм рт. ст.), s – коэффициент осмотического отражения (0,8), $P_c - \Pi_i$ – онкотическое давление внутри капилляра и во внесосудистом пространстве (мм рт. ст.), **ток лимфы** – это термин, обобщающий механизмы, которые ответственны за возврат жидкости из внесосудистого пространства в просвет сосудов [2]. Произведение $L_p \cdot S$ представляет собой *коэффициент капиллярной фильтрации* и отражает свойства стенки капилляра (в норме – 0,2 мл/мин*100 г*мм рт. ст.). P_c зависит от зоны легкого и в норме составляет 9 мм рт. ст. P_i в легких отрицательно – от -3 до -4 мм рт. ст. *Коэффициент отражения* определяет относительное участие градиента онкотического давления в трансмембранном перемещении жидкости. P_c в норме составляет 24 мм рт. ст., Π_i – 14 мм рт. ст. (примерно 75% онкотического давления в плазме крови) [138, 148-151]. К сожалению, произвести реальный расчет ВСВЛ по данному уравнению представляется затруднительным.

В здоровых легких проникновение жидкости и белков из плазмы крови происходит в интерстициальные пространства (ИП) через поры между эндотелиоцитами капилляров посредством конвекции и диффузии. 1/3 ВСВЛ проникает в ИП через стенки артериол и венул. Механизмы транспорта белковых молекул через эндотелиоциты до конца не изучены: обсуждаются пассивные механизмы и везикулярный транспорт. Чем больше гидростатическое давление и, следовательно, ток жидкости через стенку капилляра, тем меньше становится концентрация белка в фильтрате, онкотическое давление в ИП снижается. Альвеолоциты соединены плотными контактами, которые препятствуют пассивному проникновению молекул крупнее мочевины в полость альвеол. Однако имеются данные о содержании альбумина в нормальной лаважной жидкости легких в количестве 8-10% от содержания в крови [113, 154-155].

Транспорт жидкости и белков через аэрогематический барьер не нарушает газообмен вследствие гистологических особенностей: ИП расположены преимущественно на "толстой" стороне капилляра, а газообмен происходит на "тонкой" стороне капилляра.

При развитии ОЛ ВСВЛ вначале накапливается на “толстой” стороне капилляра, не отвечающей за газообмен, где растяжимость ИП больше [138].

После проникновения в ИП, под действием гидростатических сил ВСВЛ начинает перемещаться в проксимальном направлении, окружая бронхиолы и сосуды (перибронховаскулярный интерстиций), а также под поверхность висцеральной плевры. Метод прижизненной микроскопии позволил доказать, что изменение объема легких влияет на ток жидкости в интерстиции [154].

Лимфатический дренаж легких – один из важнейших механизмов, препятствующих развитию ОЛ. ВСВЛ удаляется из легких лимфатическими сосудами, терминальные отделы которых расположены в соединительной ткани субплеврально и перибронхиально. ВСВЛ просачивается через щели в эндотелии лимфатических капилляров и транспортируется в лимфатические коллекторы корня легкого, а далее – в средостенные лимфатические сосуды и грудной проток, в правый лимфатический проток и плевральную полость. Согласно экспериментальным данным, базальный лимфоток от здоровых легких составляет 8-9 мл/ч, т.е. около 200 мл за сутки. Лимфоток зависит от интерстициального гидростатического давления, работы мышечных клеток лимфатических сосудов и давления в центральной вене, в которую впадают лимфатические коллекторы [156].

ИВЛ с ПДКВ значительно замедляет лимфоток от легких – ПДКВ 10 см водн. ст. уменьшает лимфоток на 50% и сопровождается ростом ВСВЛ (с 498 мл до 630 мл за 2 ч). Отключение ПДКВ вызывает рост лимфотока (с 5 до 10 мл/ч) и возврат количества ВСВЛ к нормальному уровню. Кроме того, переход от ИВЛ к самостоятельному дыханию сопровождается резким увеличением лимфотока от легких в течение первого часа, что связано, вероятно, с удалением накопившейся лимфы из легких [113, 156].

Результаты клинических исследований мониторинга внесосудистой воды легких. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях доказано повышение ВСВЛ и ИВСВЛ при ОРДС и их снижение при эффективном лечении [138, 147-150]. *Sakka G.* (2002) показал, что средний ИВСВЛ в группе больных с ОРДС составил 12 мл/кг, а в группе без ОРДС – 7,7 мл/кг. В обеих группах пациентов различий по рентгенограммам и баллам по шкале Murray выявлено не было [148].

Следует обратить внимание на то, что у ряда больных ОРДС не сопровождается повышением ВСВЛ. В работе *Berkowitz D.M.* (2008) у 21-35% больных, у которых выполнялись критерии ОРДС, уровни ИВСВЛ были нормальными, т.е. <10 мл/кг [143]. В исследованиях *Sakka G.* (2002) у 15 больных с ОРДС ИВСВЛ был нормальным, а у 57% больных без клинических признаков ОРДС – повышенным [148]. Подобные результаты

можно трактовать как дефекты методики измерения ИВСВЛ или как признание того, что ВСВЛ не является единственным компонентом патогенеза ОРДС [152].

Более чем у половины больных с тяжелым сепсисом без ОРДС регистрируется повышение ВСВЛ (*Martin G.*, 2005), которое коррелирует с ИО, шкалой Мургау, рентгенологическими изменениями в легких. Согласно методике данного исследования вероятно, что в группу без ОРДС включались также больные с ранними стадиями ОРДС. У страдающих алкоголизмом отмечаются гораздо более высокие уровни ИВСВЛ при сепсисе [157]. Повышение ИВСВЛ, ВСВЛ/ЛОК, ВСВЛ/ВГОК более характерно для сепсиса, развивающегося на фоне Пн. У 95% больных данной группы ИВСВЛ в первый день исследования был >7 мл/кг против 50% из группы внелегочного сепсиса. При внелегочном сепсисе ИВСВЛ может оставаться в пределах нормы [138].

По данным *Козлова И.А.* и соавт. (2004), у 46% больных на отдельных этапах кардиохирургических операций отмечается повышение ИВСВЛ, что сопровождается ухудшением оксигенации артериальной крови [158].

Повышение ВСВЛ возможно при неадекватной инфузионной терапии, особенно кристаллоидами. Это удлиняет период ИВЛ и коррелирует с плохим прогнозом. Данный вариант ОЛ следует отличать от ОРДС. В то же время, в контролируемых исследованиях показан рост частоты ОРДС при избыточной инфузии. В исследовании *Martin* и соавт. (2005) было обнаружено, что у больных с сепсисом, но без ОРДС, повышению ВСВЛ не всегда предшествуют признаки гипергидратации и положительный жидкостный баланс [138, 157].

Методы диагностики повышения внесосудистой воды легких. Ранняя и дифференциальная диагностика ОЛ во многих случаях представляет значительную проблему. Клиническая симптоматика, анализ газового состава крови и механики легких позволяют диагностировать ОЛ и различать его природу. Но все эти методы малочувствительны – например, клиническая симптоматика проявляется лишь тогда, когда ВСВЛ увеличена уже в 2-3 раза [159]. Идеальный метод диагностики ОЛ должен быть точным, чувствительным, воспроизводимым, неинвазивным, практичным и недорогим [160].

В настоящее время в клинической практике доступны следующие методы количественной оценки ВСВЛ: гравиметрия, лучевые методы, дилуционные методы.

Гравиметрия – метод посмертного взвешивания легких, когда количество ВСВЛ определяется путем сравнения веса нативных и высушенных легких. По данным *Julien M.* (1984) ВСВЛ, измеренная методом гравиметрии у овец, была повышена на 64% при гидростатическом ОЛ и на 82% при ОЛ, связанном с повышенной проницаемостью [161].

Гравиметрия выполнима только посмертно, что ограничивает ее клиническое применение. Кроме того, результаты измерения ВСВЛ зависят от множества факторов: времени от момента смерти до изъятия легких; резорбции части жидкости еще до момента изъятия легких; методики высушивания препарата и т. д. [138, 162].

Лучевые методы визуализации ВСВЛ включают в себя рентгенографию органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), электрическую импедансную томографию (ЭИТ).

Рентгенография органов грудной клетки является рутинным и наиболее доступным в отделении реаниматологии методом лучевой диагностики. С его помощью можно ответить на вопросы, есть ли у данного больного ОЛ, какова его возможная причина, описать общее распределение ВСВЛ. Признаки умеренного повышения ВСВЛ (30% от нормального) - "застой" в легких, перераспределение сосудистого рисунка, перибронхиальный отек, неструктурные корни с "вуалью" рядом, линии Керли и "интерстициальные" затенения. По мере увеличения содержания ВСВЛ степень понижения прозрачности легочной ткани также возрастает. По мере дальнейшего нарастания ОЛ ВСВЛ вытесняет воздух из альвеол, увеличивается плотность "инфильтратов" [4, 78, 138, 142].

Рентгенография легких не позволяет выявить ранние признаки ОЛ. Для рентгенографической диагностики ОЛ необходим 35% прирост ВСВЛ [142]. Корреляция между количеством ВСВЛ, определенным на стандартных рентгенограммах, и результатами других методов, достаточно слаба. Результаты исследования зависят от качества выполненного снимка (худшее – при использовании передвижных аппаратов), положения больного на момент исследования, воздушности легких, сопутствующей легочной патологии. Описание рентгенограмм всегда субъективно и не поддается стандартизации [4, 78, 142].

Компьютерная томография органов грудной клетки дает возможность количественной оценки плотности инфильтратов. Участки накопления ВСВЛ в легких видны при КТ в виде затемнений по типу "матового стекла". Плотность легочной ткани можно определить количественно с помощью единицы Хаунсфилда (НУ). Полная абсорбция рентгеновских лучей участком ткани соответствует +1000 НУ (газ в альвеолах), отсутствие абсорбции – 1000 НУ. ВСВЛ определяется как 0 НУ, кровь – 20-40 НУ [163]. КТ-денситометрия выявляет увеличение ВСВЛ в пределах 50% [142]. Вес легких, определенный по КТ, коррелирует с ВСВЛ, измеренной методом термодилуции [163]. Перспективным направлением является использование мультиспиральной КТ для

определения ВСВЛ. Недостатками КТ является то, что метод дорогой, требует транспортировки больного к аппарату, связан с большой лучевой нагрузкой, трактовка результатов субъективна, математический анализ плотности легочной ткани включает в себя ряд погрешностей [142].

Магнитно-резонансная томография. Воспроизводимость МРТ-исследования легких лежит в пределах 5-10% [164]. Результаты МРТ и гравиметрического метода хорошо коррелируют. MacLennan F.M. (1986) показал, что ИВСВЛ, измеренный с помощью МРТ на здоровых добровольцах, составил 4,6 г/кг [165]. При МРТ возможна недооценка содержания ВСВЛ в пределах 20-40%. Использование МР-томографов с напряжением магнитного поля в 10% от стандартного и особой последовательностью сигнала позволяет добиться хорошей корреляции между результатами МРТ и гравиметрического метода [165]. МРТ с использованием T1 и T2-взвешенных изображений открывает перспективу неинвазивной дифференциальной диагностики ОЛ по содержанию белка в отечной жидкости. МРТ не сопряжено с лучевой нагрузкой, но является очень дорогим методом исследования, который сложно применять у больных в критическом состоянии [142].

Позитронно-эмиссионная томография является, вероятно, идеальным методом для изучения легких и долгое время используется в науке и клинике для оценки легочной перфузии, вентиляции, сосудистой проницаемости, функции рецепторов и ферментов. ПЭТ предоставляет возможность отделить ВСВЛ от крови в сосудах легких при помощи воды и оксида углерода, меченных ^{15}O . Измерение ВСВЛ с помощью ПЭТ коррелирует с результатами гравиметрического метода достаточно хорошо. При отсутствии коррекции измерений на гематокрит венозной крови и плотность периферической крови измерение ВСВЛ всегда ниже, чем результаты гравиметрического метода, на 10-15%. Результаты ПЭТ имеют очень высокую воспроизводимость и поразительную чувствительность: ПЭТ позволяет выявить даже 1 мл ВСВЛ. К серьезным недостаткам ПЭТ относятся: крайне высокая стоимость, низкая доступность томографов, ионизирующее излучение радиоактивных меток, невыполнимость исследования у постели больного [142, 166-167].

Электрические импедансные методы. Измерение торакального биоэлектрического импеданса, возникающего в ответ на переменный ток низкой амплитуды дает значение сопротивления, которое коррелирует с результатами измерения ВСВЛ гравиметрическим методом после коррекции на массу тела. Преимуществом этого метода является легкость перемещения аппаратуры, отсутствие лучевой нагрузки и возможность выполнения у постели больного. К недостаткам относятся влияния вентиляции и внутригрудного объема крови на изменения импеданса грудной клетки, а также невозможность различить ВСВЛ и

жидкость в плевральных полостях. Наиболее перспективным импедансным методом в настоящее время является электрическая импедансная томография [168].

Ультразвуковая диагностика. Нарастание ВСВЛ сопровождается появлением так называемых “ультразвуковых комет в легких”, которые состоят из множества кометных хвостов, идущих от междолевой септы по направлению к поверхности легких. Вероятно, “ультразвуковые кометы” являются неким аналогом рентгеновских линий Керли. Техника обнаружения ультразвуковых комет в легких заключается в ультразвуковом сканировании обеих сторон грудной клетки спереди, во II – V межреберных промежутках. Преимуществом метода является его простота, быстрота и доступность в отделении реаниматологии, а также низкая стоимость [169].

Дилуционные методы. Техника измерения сердечного выброса путем дилуции двух индикаторов была описана Newman et al. в 1951 г., а транспульмональная термодилуция одним индикатором – Elingsn et al. в конце 1970-х – начале 1980-х гг. Техника определения ВСВЛ методом термодилуции была внедрена в практику в 1980-1990-е гг. В то время использовался фиброоптический катетер в бедренной артерии с термоэлементом и два индикатора (COLD-технология) – метод термохромодилуции. Позднее технологию упростили до использования одного индикатора (PiCCO, Pulsion Medical Systems, Германия) – метод изолированной термодилуции [138, 152].

При использовании метода разведения индикатора применяются свободно диффундирующие (термальные) и недиффундирующие (например, индоциановый зеленый, который связывается с альбумином крови; меченые изотопы) индикаторы, которые имеют один и тот же поток при разных объемах распределения. В качестве индикаторов также используются гипертонические растворы натрия хлорида, сахарозы, мочевины. Методика расчета показателей при транспульмональной термодилуции подробно описана в многочисленных руководствах [138, 142].

Исследования показали, что дилуционные методы точнее отражают динамику содержания ВСВЛ при некардиогенном отеке, чем рентгенография, ИО, катетер Свана-Ганса. В эксперименте на животных чувствительность дилуционного метода была равна 88%, а специфичность - 97% [48, 143].

Данные о корреляции гравиметрии и термодилуционных методов противоречивы. *Matthay M.* (2008) утверждает, что хорошая корреляция транспульмональной термодилуции и гравиметрии, как при некардиогенном, так и при кардиогенном ОЛ, подтверждена в многочисленных исследованиях [149]. По данным *Roch A.* и соавт. (2005) термодилуционный метод завышает показатели ВСВЛ по сравнению с гравиметрией – от 1,5 до 4,2 мл/кг в группе больных с двумя легкими и 3,4-6,8 мл/кг в группе больных с ОЛ

[170]. Термохромодиллюция, напротив, занижает ВСВЛ по сравнению с гравиметрией, что связано, вероятно, с гипоперфузией зон легких, вовлеченных в отек [138, 171]. Корреляция по ВСВЛ между двумя методами термодиллюции высока [152]. Метод термохромодиллюции регистрирует 20-30% нарастание ВСВЛ, его надежность доказана многими исследованиями [138].

Все диллюционные методы сопряжены с рядом методологических проблем.

При термохромодиллюции происходит переоценка количества ВСВЛ на 5-10% в условиях здоровых легких, что связано с потерей температуры индикатора в окружающие ткани (миокард, стенки сосудов и др.). Напротив, при развитии ОЛ возникает недооценка количества ВСВЛ, что связано с наличием нарушений легочной перфузии. Кроме того, метод сложен в исполнении, индоцианин дорог, и его клиренс может снижаться при печеночной недостаточности [138, 142].

Диллюционные методы имеют *тенденцию к недооценке количества ВСВЛ при ОЛ* [138, 142-143]. Чем больше степень ОЛ, тем больше недооценка. Причин для этого несколько:

✓ При наличии значительного количества ВСВЛ возможно неполное распределение термального объема индикатора в ней, поэтому часть ВСВЛ выпадает из измерения.

✓ ОРДС всегда сопровождается изменениями вентиляционно-перфузионных отношений в легких; в то же время измерение ВСВЛ основано на обмене тепла через азрогематический барьер, что может быть нарушено при гипоперфузии. Перфузия легких гетерогенна даже в здоровых легких вследствие действия сил гравитации. У больных с ОРДС развивается микротромбоз сосудов легких (у 20 из 21 больных с ОРДС), а у тех, кто переживает 10 сут. болезни отмечается облитерация сосудов соединительной тканью. Кроме того, для многих критических состояний характерно нарастание шунтирования крови в легких. Пн, плевральный выпот, ателектазы, снижение сердечного выброса (СВ), повышение кровотока по бронхиальным артериям, повышение давления в дыхательных путях, - вызывают развитие зон гипоперфузии в легких, и недооценку измеренной ВСВЛ. Та же ситуация возникает при легочной вазоконстрикции и сдавлении сосудов отечной жидкостью. В эксперименте *Schreiber T.* (2001) было показано, что обструкция легочных сосудов вызывает снижение ВСВЛ. Эти данные следует учитывать в клинической практике – снижение ИВСВЛ может трактоваться как положительная динамика, но в действительности будет отражением нарастания внутрилегочного шунтирования и дефектов измерения ВСВЛ при неизменном или увеличивающемся ее количестве [172]. Гипоперфузия участков легких влияет именно на расчет ВСВЛ – ошибка в данном случае

больше, чем при расчете СВ. Если 95% СВ расходуется на перфузию половины легкого, а оставшиеся 5% - на перфузию второго легкого, то ошибка расчета СВ будет всего лишь 5%, но ошибка расчета ВСВЛ – 50%. Та часть индикатора, которая медленнее возвращается в кровоток из зон со сниженной перфузией, не учитывается в расчетах (по протоколу эти данные удаляются, когда концентрация индикатора в крови падает до 45% от исходного уровня) [160, 172]. Тем не менее, в ряде исследований отмечено, что измерения ВСВЛ адекватны даже при тяжелом ОРДС с выраженным шунтированием (*Phillips Ch.*, 2008) [47].

✓ Более половины больных с ОРДС имеет избыточную массу тела, поэтому возникает вопрос о надежности индексирования ВСВЛ на реальную массу тела. Как показали исследования последних лет, более корректным является индексирование показателей на ожидаемую массу тела. При этом снижается количество пациентов с ОРДС и нормальными значениями ВСВЛ, но частота аномальных уровней ВСВЛ у пациентов с ОРДС не возрастает [143].

✓ При использовании раствора комнатной температуры по сравнению с холодным раствором результаты измерения ВСВЛ оказываются несколько завышенными [138].

✓ Наличие жидкости в плевральных полостях (менее 500 мл) не влияет на распределение холодного термального индикатора и не вызывает завышение показателя ВСВЛ [173].

✓ В математический аппарат системы PiCCOplus заложено допущение о том, что соотношение ГКДО/ЛОК постоянно и составляет 4:1, что не всегда верно. Данное соотношение находится под влиянием роста, веса, респираторной механики, факторов, влияющих на ВГОК (ОЛ, гипоксическая легочная вазоконстрикция, вазоактивные препараты), размеры сердца. До настоящего времени неизвестно, как все эти факторы влияют на точность измерения ВСВЛ [174].

✓ Модель Newman не учитывает возможности параллельного распределения индикатора по различным компартментам легких, что следует описывать более сложным математическим аппаратом. Объем легочного сосудистого русла не является доминирующим в грудной полости. Время достижения индикатором различных участков легких различно, возможна рециркуляция индикатора, которая повлияет на точность измерений ВСВЛ. [171].

Индекс проницаемости легочных сосудов. Некардиогенный ОЛ, в отличие от кардиогенного, сопровождается повышением как ВСВЛ, так и ИПЛС. При острой сердечной недостаточности происходит большее нарастание внутрилегочного объема

крови, а не ВСВЛ, поэтому индекс проницаемости легочных сосудов нарастает в меньшей степени, чем при ОРДС. Принятый диапазон нормальных значений для ИПЛС – 1-3 [78, 138].

Классическими методами оценки проницаемости легочных сосудов являются радионуклидные методы с использованием меченого альбумина (альбумин-1311), Ga67, Ga68-трансферрина. Радионуклидные методы позволяют оценить проницаемость легочных сосудов для белков [113, 138].

ИПЛС может быть рассчитан с помощью транспульмональной термодилуции путем расчета соотношений ВСВЛ к легочному объему крови (ЛОК), ВГОК или ГКДО [78, 138].

По данным *Monnet X. и соавт.* (2007) отношения ВСВЛ/ЛОК > 3 и ИВСВЛ/ИГКДО > 0,018 имеют 85% чувствительность и 100% специфичность в отношении диагностики ОРДС [175]. *Groeneveld B.J. и соавт.* (2006) отмечают, что при ОРДС отмечается повышение соотношения ИВСВЛ/ВГОК или ЛОК у больных на ИВЛ с Пн или внелегочным сепсисом. Однако в данном исследовании не была продемонстрирована связь между ВСВЛ/ВГОК и ВСВЛ/ЛОК и радионуклидными методами оценки проницаемости легочных капилляров [176-177]. *Morisava K. и соавт.* (2007) показали, что повышение ИПЛС более значительно в группе больных с легочными инфекциями по сравнению с пациентами без инфекций или с внелегочными инфекциями [178].

С помощью ИПЛС невозможно различить высокую и очень высокую проницаемость легочных сосудов. В настоящее время не существует убедительных доказательств того, какой из методов расчета ИПЛС предпочтительнее использовать в клинике. *Monnet X. и соавт.* (2007) предлагают применять отношение ИВСВЛ/ГКДО, так как ГКДО измеряется непосредственно при калибровке прибора, а ЛОК и ВГОК являются расчетными от ГКДО. На величину ИПЛС может оказывать влияние изменение размеров сердца при лечении и нагрузке жидкостью (увеличение измеряемого ВГОК) [78, 138, 175].

Лучевые методы диагностики

Рентгенологические критерии ОРДС обладают чувствительностью 75% и специфичностью 70%. Диагноз ОРДС требует как минимум билатеральной инфильтрации, и даже более – вовлечения трех или четырех квадрантов. Билатеральная инфильтрация на прямой рентгенограмме органов грудной клетки выявляется на поздних стадиях ОРДС или не появляется в принципе, расположение инфильтратов на рентгенограмме не всегда типично, рентгенологическая картина крайне динамична [42]. Повреждение легких при ОРДС – процесс гетерогенный. У больных с мозаичными изменениями при ОРДС обычная рентгенография не регистрирует признаков ОРДС в 59% случаев. Проблема усложняется при сочетании ОРДС с Пн. Если при Пн развивается ОРДС, то ИО

теоретически должен снижаться на фоне уже сильно измененной рентгенологической картины [4]. Дифференцировать рентгенологически ОЛ, ателектаз, контузию легких, инфаркт и Пн у больного на ИВЛ крайне сложно [120].

Необходимость разработки более четких рентгенологических критериев ОРДС отмечалась на АЕСК [42]. В исследовании *Rubinfeld G. и соавт.* (1999) были показаны значительные разногласия между клиницистами в интерпретации рентгенограмм с билатеральной инфильтрацией, особенно по вопросу природы инфильтратов [179].

Более достоверным методом лучевой диагностики является КТ легких, которая позволяет выявить негетогенность повреждения легких, провести дифференциальную диагностику ОРДС и Пн, диагностировать стадии ОРДС, определить степень воздушности легочной ткани. Данные клинических исследований по информативности КТ противоречивы. Согласно ряду исследований, чувствительность КТ - 53%, специфичность 63% [138, 160].

КТ легких при прямом и непрямом ОРДС различна. В случае ОРДС при Пн на томограммах отмечаются как затемнения в виде матового стекла, так и консолидация; при непрямом ОРДС – почти в два раза больше затемнений. ОРДС при Пн характеризуется консолидацией более 50% объема легких. Для ОРДС при внебольничной Пн характерны интенсивная консолидация, воздушная бронхография в зависимых участках легких, затемнения, гомогенная диффузная интерстициальная и альвеолярная инфильтрация; ателектазы нетипичны. Напротив, при ОРДС на фоне НПн отмечаются ателектазы в зависимых участках легких, в то время как независимые остаются малоизмененными [4, 19, 138].

Исследования биологических жидкостей

Отечная жидкость больных с ОРДС содержит значительные количества белка. Если соотношение содержания белка в отечной жидкости к содержанию белка в плазме крови $> 0,7$, это свидетельствует в пользу некардиогенного ОЛ [4].

У больных с ОРДС выше уровни ФНО- α в крови по сравнению с больными тяжелой Пн [12]. У умерших больных с ОРДС концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α были выше, чем у выживших. Наибольший риск смерти связан с увеличением в крови концентрации как провоспалительного ИЛ-6, так и противовоспалительного ИЛ-10 [180]. Концентрация ФНО- α в БАЛЖ больных ОРДС в первые сутки заболевания значительно превышает физиологические значения [94, 125]. Белок плазматической мембраны альвеолоцитов I типа (НТ156) определяется в БАЛЖ и может служить маркером ранних стадий ОРДС [181]

Предлагается включить биохимические критерии в алгоритм диагностики ОРДС, но в настоящее время нет надежных кандидатов на это [182].

Возможна динамическая оценка качественного состава БАЛЖ при ОРДС. Значительные количества альвеолярных макрофагов и нейтрофилов отмечаются на ранних стадиях ОРДС. Повышенное содержание нейтрофилов, ферментов и цитокинов в БАЛЖ является плохим прогностическим признаком. При присоединении гнойно-септических осложнений в БАЛЖ нарастает содержание нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов. При этом содержание тромбоцитов в крови снижается. При ОРДС в БАЛЖ значительно повышены уровни коллагеновых и фибриновых волокон, снижение относительного уровня фосфолипидов и фосфатидилхолина, накопление продуктов перекисного окисления липидов. В фибропролиферативную стадию в БАЛЖ регистрируется высокое содержание альвеолярных макрофагов, медиаторы которых стимулируют развитие фиброза [183-184].

Исследования биомеханики легких. Compliance легких при ОРДС значительно снижается (до 15-20 мл/см водн. ст.). Изучены изменения биомеханики легких при прямом и непрямом ОРДС. При прямом ОРДС эластичность грудной стенки остается в физиологических пределах, но эластичность легочной ткани повышена. Легкие становятся “жесткими” и хуже отвечают на маневры “открытие альвеол” по сравнению с непрямом ОРДС. ПДКВ значительно увеличивает общую эластичность легких, вызывая их перерастяжение. Это связано с выраженностью процессов консолидации при прямом ОРДС. Непрямое ОРДС характеризуется повышением эластичности грудной стенки за счет увеличения среднего внутрибрюшного давления и снижением общей эластичности дыхательной системы в ответ на ПДКВ [4, 14, 21, 31, 77].

Гистологические методы диагностики

В клинических исследованиях по ОРДС широко обсуждается вопрос использования открытой биопсии легких в диагностике ОРДС. Открытая биопсия легких не получила широкого распространения в клинической практике, несмотря на то, что по данным ряда исследований, ее результаты позволяют изменить ход лечения в 67-75% случаев. В большинстве случаев результаты биопсии легких оказывают влияние на частоту назначения кортикостероидов – она снижается на 50%. Ряд исследователей рекомендуют выполнять открытую биопсию легких через 7-10 сут. безуспешного лечения ОРДС для уточнения его этиологии или выявления фиброза легких, что позволяет назначить кортикостероиды. Отмечается, что другие методы диагностики не позволяют достоверно выявить наличие фиброза [185-186]. Частота развития осложнений после проведения открытой биопсии легких составляет 19-40%, наиболее частое из них – длительная негерметичность плевральной полости. В руках опытного специалиста, при тщательном выборе больных частота осложнений открытой биопсии легких минимальна [187-188].

Гистологические изменения легких при ОРДС неспецифичны: увеличение массы легких, интерстициальный и альвеолярный отек, разрушение межальвеолярных перегородок, ателектазы, дистелектазы, участки эмфиземы, кровоизлияния, тромбозы сосудов. Гиалиновые мембраны выявляются редко, обычно на поздних стадиях ОРДС. Гистологические изменения в легких при ОРДС развиваются стадийно: *экссудация* (отек, воспалительная инфильтрация, нарушение дренажной функции лимфатических сосудов, расстройства микроциркуляции), *пролиферация* (гиперплазия альвеолоцитов II типа, увеличение толщины и относительной площади межальвеолярных перегородок, значительные количества моноцитов и макрофагов), *фиброз* (скопления фибробластов, миофибробластов, моноцитов; полное разрушение архитектоники легких, диффузный и очаговый фиброз). Исход ОРДС – развитие легочной гипертензии вследствие фиброза интимы, гипертрофии вплоть до облитерации мышечной оболочки мелких ветвей легочной артерии [4, 17-18, 60, 78].

Описаны морфологические различия прямого и непрямого ОРДС, которые отчасти определяют неодинаковый ответ легких на ряд лечебных воздействий. Для непрямого ОРДС характерны повреждение эндотелиоцитов, застой в микроциркуляторном русле и более выраженный интерстициальный отек. При ОРДС, вызванном Пн, отмечается выраженное повреждение альвеолоцитов и мощная воспалительная реакция с агрегацией и апоптозом нейтрофилов, коллапсом альвеол. Интерстициальный отек минимален, но выражен отек межальвеолярных перегородок, характерна консолидация в легких. В легких отмечается большее содержание фибрина, коллагена и выраженный эластогенез, что связано, вероятно, с первичным повреждением альвеолоцитов. В ткани легких регистрируется высокая экспрессия матриксной металлопротеиназы-9. Также имеются морфометрические различия между прямым и непрямым ОРДС [4, 14, 21, 31, 78].

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Своевременная диагностика ОРДС при НПн имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. Она открывает возможности для дифференцированного подхода к лечению тяжелой НПн, прямого и непрямого ОРДС, первой и второй стадий ОРДС: начало рациональной антибактериальной терапии НПн, специфической терапии ОРДС. Показано, что применение специфических методов лечения ОРДС – протективной ИВЛ, кортикостероидов в ранней стадии ОРДС – снижает летальность. Высоочастотная ИВЛ,

кинетическая терапия, прон-позиция, ингаляции оксида азота улучшают оксигенацию при ОРДС, но не влияют на исходы [15].

В клинических исследованиях показана возможность дифференцированного лечения прямого и непрямого ОРДС (табл. 3).

Таблица 3.

Эффективность методов лечения прямого и непрямого ОРДС

Методы лечения, более эффективные при прямом ОРДС	Методы лечения, более эффективные при непрямом ОРДС
<p>Рекрутмент у пострадавших с травмой грудной клетки [189].</p> <p>Оксид азота [67].</p> <p>Сурфактанты [190].</p> <p>Экстракорпоральная мембранная оксигенация [191].</p>	<p>ПДКВ – рекрутмент [63].</p> <p>Прон-позиция [189, 192].</p> <p>Простациклин-2 [70].</p>
Нет различий в эффективности	
Протективная ИВЛ [62].	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ОРДС при НПн остается актуальной. Эпидемиология, патогенез, своевременная диагностика и дифференцированное лечение ОРДС при НПн разработаны недостаточно. Ключевым звеном патогенеза ОРДС при НПн является повреждение альвеолоцитов эндо- и экзотоксинами микроорганизмов и ятрогенными факторами.

Наиболее информативными методами диагностики НПн являются диагностические критерии, шкала CPIS, мультиспиральная КТ грудной клетки и количественные микробиологические исследования. Диагностика ОРДС при НПн возможна исключительно с использованием комплекса признаков. Количественная оценка ИВСВЛ в комплексе с другими диагностическими признаками является, вероятно, наиболее информативной в диагностике ОРДС при НПн, поскольку нарастание ИВСВЛ – ключевой компонент патогенеза и типичный диагностический признак ОРДС. Предпочтительными методами количественной оценки ИВСВЛ являются транспульмональная термодиллюция, мультиспиральная КТ, МРТ, ПЭТ. Также информативны в диагностике ОРДС при НПн КТ грудной клетки, определение маркеров повреждения альвеолоцитов I типа и патоморфологические методы.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ (табл. 4)

База проведения исследования. Клиническое исследование было проведено на базе отделений реаниматологии (общей и для больных с гнойно-септическими осложнениями) Федерального Государственного Учреждения “Главный Военный Клинический Госпиталь им. Акад. Н.Н. Бурденко” Минобороны РФ в 2004-2010 г. 70,7% (n=58) больных и травмированных было включено в исследование проспективно, 29,3% (n=24) – ретроспективно (анализ архивных историй болезни).

Алгоритм отбора больных и травмированных. Этапы отбора больных и травмированных, распределение по группам и подгруппам показаны на рисунке 1.

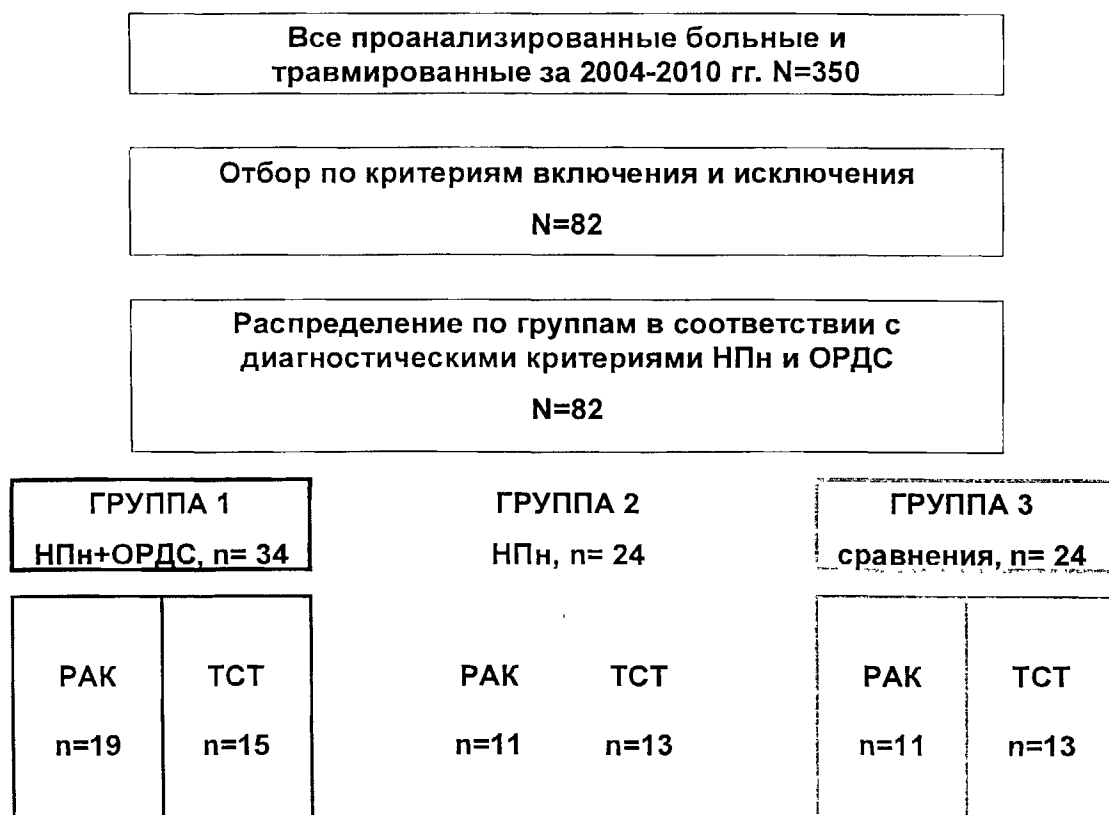


Рис. 1. Этапы отбора больных и травмированных.

Таблица 4.

Характеристики групп и подгрупп больных и пострадавших с ТСТ

Группы		Группа 1 (ОРДС+НПн)		Группа 2 (НПн)		Группа 3 (Группа сравнения)	
Подгруппы		РАК	ТСТ	РАК	ТСТ	РАК	ТСТ
Характеристики групп и подгрупп							
Число больных и пострадавших (n)		19	15	11	13	11	13
Пол (муж/жен)		18/1	15/0	10/1	13/0	10/1	13/0
Средний возраст (лет, M±σ)		57,7±17,7	35,5±10,5	63,4±9,1	28,6±5,9	60,0±9,4	36,3±9,4
APACHE II (баллы, M±σ)		16,4±3,7*	17,7±3,3*	13,8±2,3*	15,2±3,0*	11,8±5,7	12,4±3,5
CPIS (баллы, M±σ)	1 сут	8,8±1,4*	9,7±1,5*	8,8±1,7*	9,4±1,2*	0	1,5±2,1
	4 сут	9,2±1,6*	10,0±2,0*	9,0±1,4*	8,8±1,3*	0,25±0,5	1,9±2,0
Средняя продолжительность НПн до включения в исследование (сут, M±σ)		5,2±1,2	5,8±1,8	5,9±1,7	5,4±0,9	—	—
Средняя продолжительность ОРДС до включения в исследование (сут, M±σ)		1,2±0,5	1,3±0,9	—	—	—	—
1 ст. ОРДС (%)		68,4%	73,4%	—	—	—	—
2 ст. ОРДС (%)		31,6%	26,6%	—	—	—	—
Сепсис (%)		63,1%**	53,8%	18,2%	8,5%	9,1%	13,4%
Летальность (%)		21,0%	26,7%	9,1%	5,4%	9,1%	15,4%

Примечания. * различия между соответствующими подгруппами групп 1 (2) и 3; ** различия между соответствующими подгруппами групп 1 и 2, p<0,05.

Критерии включения:

- ✓ возраст 18 – 80 лет;
- ✓ пострадавшие с ТСТ или онкологические больные после крупных оперативных вмешательств;
- ✓ показания для инвазивного мониторинга по методу транспульмональной термодилуции.

Критерии исключения:

- ✓ недостаточность ЛЖ по клиническим данным, показателям объемной преднагрузки;
- ✓ относительные противопоказания к катетеризации бедренной артерии (тяжелое атеросклеротическое поражение бедренной артерии, АЧТВ > двух норм, МНО > 2, тромбоцитопения менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$, пиодермия в месте пункции);
- ✓ внебольничная Пн, аспирационная Пн, НПн на фоне ОРДС (по данным медицинской документации);
- ✓ травма грудной клетки;
- ✓ тяжесть состояния по АРАСНЕ II > 26 баллов;
- ✓ иммунодефицит; Пн на фоне иммунодефицита;
- ✓ тяжелая сопутствующая суб- и декомпенсированная патология легких, сердца, почек, печени, сахарный диабет;
- ✓ гипопропротеинемия (общий белок <65 г/л, альбумин <20 г/л).

Распределение по группам и подгруппам. В день включения в исследование больные и травмированные (n=82) были распределены по трем группам в соответствии с диагностическими критериями ОРДС и НПн:

- **ГРУППА 1** (диагностировались как ОРДС, так и НПн).
- **ГРУППА 2** (диагностировалась только НПн).
- **ГРУППА 3** (не было признаков ни ОРДС, ни НПн).

В каждой группе было выделено две подгруппы: **РАК** (онкологические больные после крупных оперативных вмешательств) и **ТСТ** (тяжелая сочетанная травма).

Группа 1 (ОРДС+НПн), n=34 (РАК n=19, 55,8%, ТСТ n=15, 44,2%)

В данную группу было включено 19 онкологических больных после крупных оперативных вмешательств и 15 пострадавших с ТСТ.

Подгруппа онкологических больных включала в себя рак пищевода (n=8, 42,1%), рак желудка (n=5, 26,3%), рак ободочной кишки (n=6, 31,6%). Всем больным данной подгруппы были выполнены радикальные оперативные вмешательства с соблюдением

принципов онкохирургии. У ряда больных (n=8, 42,1%) при включении в исследование были зарегистрированы инфекционные осложнения, помимо НПн: гнойный медиастинит (n=4, 21,0%), панкреонекроз (n=2, 10,5%), перитонит (n=2, 10,5%).

Подгруппа с ТСТ включала в себя сочетания закрытой травмы живота и травмы конечностей (n=6, 40,0%); закрытой травмы головы и закрытой травмы живота (n=9, 60,0%). У пострадавших с закрытой травмой головы степень утраты сознания оценивалась по шкале ком Глазго и составляла 4-7 баллов. У всех пострадавших выявляли сдавление головного мозга острыми внутрочерепными гематомами (эпи-, субдуральными и внутримозговыми) на фоне его тяжёлого ушиба. Всем пострадавшим выполнялись необходимые экстренные оперативные вмешательства (лапаротомия, трепанация черепа, фиксация переломов). У ряда пострадавших (n=4, 26,7%) при включении в исследование были зарегистрированы инфекционные осложнения, помимо НПн: менингоэнцефалит (n=2, 13,4%), панкреонекроз (n=2, 13,4%).

В группе 1 было зарегистрировано 8 летальных исходов (23,5%). Летальные исходы у больных с онкологической патологией (n=4, 21,0%) наступили на фоне прогрессирования сепсиса и полиорганной недостаточности в сроки $30 \pm 2,3$ сут от госпитализации в отделение реаниматологии. Летальные исходы у больных с ТСТ (n=4, 26,7%) наступили в сроки $6 \pm 2,1$ сут лечения в отделении реаниматологии на фоне повреждения на уровне моста и продолговатого мозга с субкомпенсацией и декомпенсацией их функций вследствие отека-дислокации головного мозга и вклинения в большое затылочное отверстие.

Группа 2 (НПн), n=24 (РАК n=11, 45,8%, ТСТ n=13, 54,2%)

В данную группу было включено 11 онкологических больных после крупных оперативных вмешательств и 13 пострадавших с ТСТ.

Подгруппа онкологических больных включала в себя рак пищевода (n=4, 36,4%), рак желудка (n=5, 45,4%), рак гепатобилиарной зоны (n=2, 18,2%). Всем больным данной подгруппы были выполнены радикальные оперативные вмешательства с соблюдением принципов онкохирургии. У ряда больных (n=2, 18,2%) при включении в исследование были зарегистрированы инфекционные осложнения, помимо НПн: перитонит (n=2, 18,2%).

Подгруппа с ТСТ включала в себя сочетания закрытой травмы живота и травмы конечностей (n=7, 53,9%); закрытой травмы головы и закрытой травмы живота (n=6, 46,1%). У пострадавших с закрытой травмой головы степень утраты сознания оценивалась по шкале ком Глазго и составляла 4-7 баллов. У всех пострадавших выявляли сдавление головного мозга острыми внутрочерепными гематомами (эпи-, субдуральными и

внутричерепными) на фоне его тяжёлого ушиба. Всем пострадавшим выполнялись необходимые экстренные оперативные вмешательства (лапаротомия, трепанация черепа, фиксация переломов). У ряда пострадавших (n=5, 38,5%) при включении в исследование были зарегистрированы инфекционные осложнения, помимо НПн: менингоэнцефалит (n=3, 23,1%), панкреонекроз (n=2, 15,4%).

В группе 2 было зарегистрировано три летальных исхода (12,5%). Летальный исход у больного с раком гепатобилиарной зоны (n=1, 4,2%) наступил на 55 сут лечения в отделении реаниматологии вследствие остановки кровообращения на фоне кровотечения из печеночной артерии и артерий чревного ствола. Летальные исходы у больных с ТСТ (n=2, 8,3%) наступили на 5 и 6 сут лечения в отделении реаниматологии на фоне повреждения на уровне моста и продолговатого мозга с субкомпенсацией и декомпенсацией их функций вследствие отека-дислокации головного мозга и вклинения в большое затылочное отверстие.

Группа 3 (группа сравнения), n=24 (РАК n=11, 45,8%, ТСТ n=13, 54,2%)

В данную группу было включено 11 онкологических больных после крупных оперативных вмешательств и 13 пострадавших с ТСТ.

Подгруппа онкологических больных включала в себя рак пищевода (n=2, 18,2%), рак желудка (n=8, 72,7%), рак ободочной кишки (n=1, 9,1%). Всем больным данной подгруппы были выполнены радикальные оперативные вмешательства с соблюдением принципов онкохирургии. У больного, оперированного по поводу рака ободочной кишки (n=1, 9,1%), в послеоперационном периоде отмечалось развитие калового перитонита вследствие несостоятельности анастомозов. У больного, оперированного по поводу рака желудка (n=1, 9,1%), в послеоперационном периоде отмечалось развитие панкреонекроза головки и хвоста поджелудочной железы.

Подгруппа с ТСТ включала в себя сочетания закрытой травмы живота и травмы конечностей (n=6, 46,1%); закрытой травмы головы и закрытой травмы живота (n=5, 38,4%), закрытой травмы головы и травмы конечностей (n=2, 15,5%). У пострадавших с закрытой травмой головы степень утраты сознания оценивалась по шкале ком Глазго и составляла 4-7 баллов. У всех пострадавших выявляли сдавление головного мозга острыми внутричерепными гематомами (эпи-, субдуральными и внутричерепными) на фоне его тяжёлого ушиба. Всем пострадавшим выполнялись необходимые экстренные оперативные вмешательства (лапаротомия, трепанация черепа, фиксация переломов). У ряда пострадавших (n=3, 23,1%) при включении в исследование были зарегистрированы инфекционные осложнения, помимо НПн: менингоэнцефалит (n=3, 23,1%).

В группе 3 было зарегистрировано три летальных исхода (11,5%). Летальный исход у больного с раком желудка (n=1, 3,8%) наступил на 15 сут лечения в отделении реаниматологии вследствие прогрессирования сепсиса и полиорганной недостаточности на фоне панкреонекроза. Летальные исходы у больных с ТСТ (n=2, 15,4%) наступили на 5 и 8 сут лечения в отделении реаниматологии на фоне повреждения на уровне моста и продолговатого мозга с субкомпенсацией и декомпенсацией их функций вследствие отека-дислокации головного мозга и вклинения в большое затылочное отверстие.

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома проводилась в два этапа.

I. Первичная диагностика ОРДС и распределение больных по группам осуществлялось с использованием следующих критериев:

Шкала повреждения легких J. Murray (1988) [130]:

0 баллов – отсутствие повреждения.

0,1-2,5 балла – умеренное повреждение легких.

Более 2,5 баллов – тяжелое повреждение легких.

Критерии Американско-Европейской согласительной конференции по ОРДС (1994) [42]:

- Острое начало.
- Гипоксемия: $IO \leq 300$ мм рт. ст. для 1 ст. ОРДС или $IO \leq 200$ мм рт. ст. для 2 ст. ОРДС независимо от применения ПДКВ.
- Инфильтраты в обоих легких на прямой рентгенограмме грудной клетки.
- Давление заклинивания легочной артерии < 18 мм рт. ст. или клинические критерии отсутствия недостаточности левого желудочка.

II. После получения данных транспульмональной термодиллюции производилось перераспределение больных между группами в соответствии с критериями ОРДС НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН (2006) [17-18]:

- Острое начало.
- Гипоксемия: $IO \leq 300$ мм рт. ст. для 1 ст. ОРДС независимо от применения ПДКВ.
- ИВСВЛ > 7 мл/кг

- Отсутствие признаков недостаточности левого желудочка (клинические или инструментальные данные).
- ИО ≤ 200 мм рт. ст. + билатеральные инфильтраты в легких на прямой рентгенограмме грудной клетки – для поздних стадий ОРДС.

После завершения второго этапа диагностики ОРДС производилась повторная оценка больных и травмированных по шкале Mugaу и определение ИО.

Стадию ОРДС определяли в соответствии с классификацией НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН (табл. 2).

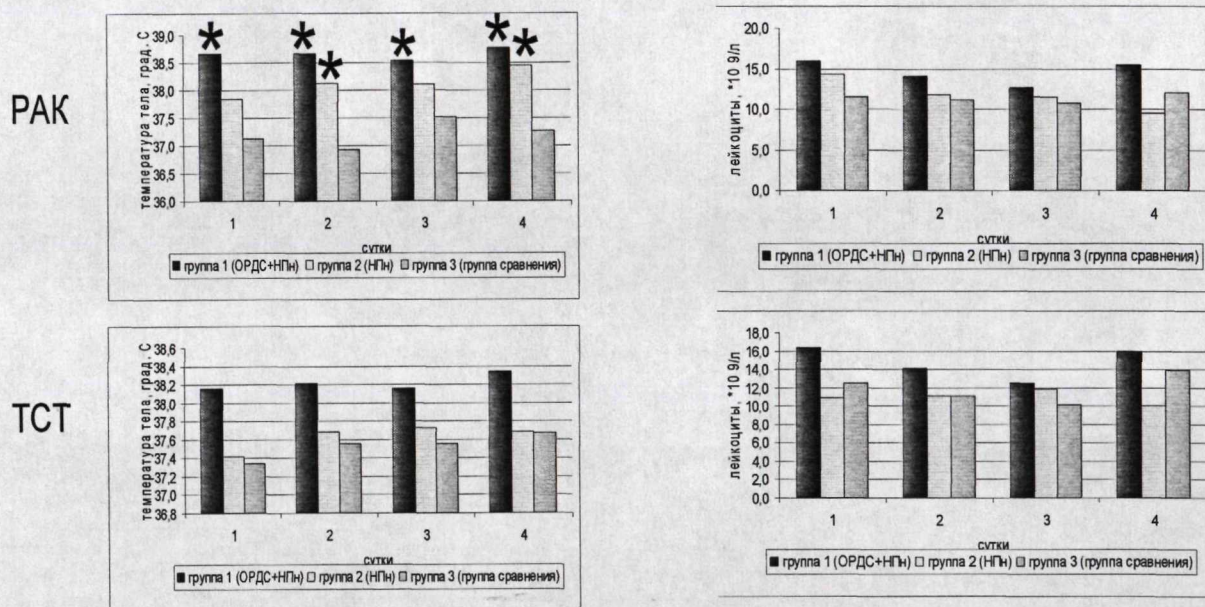
Диагностика НПн проводилась с использованием критериев, изложенных в Российских национальных рекомендациях “Нозокомиальная пневмония у взрослых” (2009) [19]:

- Появление на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в лёгких.
- Два из приведённых ниже признаков:
 - лихорадка $> 39,3^{\circ}\text{C}$;
 - бронхиальная гиперсекреция;
 - ИО < 240 мм рт. ст.
- Два из приведённых ниже признаков:
 - кашель, тахипноэ, локально выслушиваемая крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание;
 - лейкопения ($< 4,0 \cdot 10^9/\text{л}$) или лейкоцитоз ($> 12,0 \cdot 10^9/\text{л}$);
 - палочкоядерный сдвиг $> 10\%$;
 - гнойная мокрота/бронхиальный секрет (> 25 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при микроскопии с малым увеличением $\times 100$).

Кроме того, в диагностике НПн учитывались результаты оценки больных и травмированных по шкале CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) (6-7 баллов – НПн умеренной тяжести; 8-9 – тяжелая НПн; 10 и более – крайне тяжелая НПн) и результаты микробиологических исследований БАЛЖ.

Диагностика СВР и сепсиса осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями Американского Колледжа Пульмонологов и Общества Реаниматологов [193]. Во всех группах обеих подгрупп отмечался лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^6/\text{мкл}$ на протяжении всего периода исследования. Различий между группами по уровню лейкоцитоза не было выявлено в обеих подгруппах в течение всего периода исследования (рисунок 2). В группе 1 на протяжении всего периода исследования регистрировалась температура тела $> 38,0^{\circ}\text{C}$.

В подгруппе “РАК” была зарегистрирована более высокая температура тела в группе 1 по сравнению в группой 3 в 1-4 сут исследования ($p_A < 0,05$), в группе 2 по сравнению с группой 3 во 2 и 4 сут исследования ($p_A < 0,05$). В группе 2 на протяжении всего периода исследования регистрировалась температура тела $>37,0^{\circ}\text{C}$, но $<38,0^{\circ}\text{C}$. В группе 3 на протяжении всего периода исследования регистрировалась температура тела $>37,0^{\circ}\text{C}$, но $<38,0^{\circ}\text{C}$ (рисунок 2). Таким образом, СВР максимальной выраженности была отмечена в группе 1 подгруппы “РАК”, что связано, вероятно, с характером основной патологии, перенесенными крупными оперативными вмешательствами, развитием ОРДС и НПн.



* достоверность различий по сравнению с группой 3 (Newman-Keuls test, $p < 0,05$)

Рис. 2. Динамика температуры тела (слева) и лейкоцитов крови (справа) у больных подгруппы “РАК” и травмированных подгруппы “ТСТ”.

Протокол обследования больных и пострадавших представлен в таблице 5.

Ретроспективный анализ историй болезни включал в себя изучение сроков развития и динамики НПн и ОРДС, формулировки клинических диагнозов.

При включении в исследование производилась оценка тяжести по шкале APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) (Knaus, 1985) [194]. Оценка степени повреждения легких по шкале J. Murray [131] и оценка вероятности развития НПн по шкале CPIS [117] проводились один раз в 3 сут.

Таблица 5.

Протокол обследования больных и пострадавших

Исследуемые параметры	Сутки исследования						
	1	2	3	4	5	6	7
Физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X
Шкала Murray	X			X			X
Шкала CPIS	X			X			X
Шкала APACHE II	X						
Газы артериальной и венозной крови Расчет индекса оксигенации и легочного шунта	X	X	X	X	X	X	X
Параметры ИВЛ, статический комплаинс легких	X	X	X	X	X	X	X
Гидробаланс [введено (мл) – выделено (мл)]	X	X	X	X	X	X	X
ИВСВЛ, ИПЛС, параметры центральной гемодинамики	X	X	X	X	X	X	X
Общий анализ крови	X	X	X	X	X	X	X
Компьютерная томография органов грудной клетки	По возможности						
Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции	X			X			X
Микробиологические исследования крови	X	По возможности					
Бактериологическое исследование БАЛЖ	X	По возможности					

Анализ газового состава артериальной и смешанной венозной крови осуществлялся с помощью аппарата Bayer 865 Blood Gas Analyzer (Bayer, Германия). Индекс оксигенации рассчитывался как соотношение напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой смеси (P_{aO_2}/F_{iO_2}); легочный шунт – по общепринятой формуле [109-110]. Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 60 (Bayer, Германия).

Все больные и пострадавшие при включении в исследование находились на ИВЛ или ВВЛ. Респираторная поддержка проводилась на аппаратах Puritan Bennett 7200, 760, 800 (Puritan-Bennett Corporation, США). Применялись вспомогательные режимы вентиляции SIMV и BiLEVEL с контролем по объему или по давлению. У больных с ОРДС ИВЛ проводилась в соответствии с концепцией безопасной ИВЛ [15]. По показаниям выполнялись маневры “открытие альвеол”. Параметры ИВЛ ежедневно регистрировались и корригировались в соответствии с клинической ситуацией.

Рентгенография органов грудной клетки выполнялась в палате отделения реаниматологии портативным рентгеновским аппаратом Siemens Polymobil 10 (Siemens, Германия), КТ – на аппарате Somatom Sensation 16 (Siemens, Германия).

Бактериологические исследования крови и БАЛЖ для выявления аэробов, анаэробов и грибов проводились в соответствии с общепринятыми правилами забора, хранения, транспортировки и работы с микробиологическими образцами. Забор БАЛЖ осуществлялся при проведении санационной фибробронхоскопии.

Больным всех групп проводилась стандартизированная комплексная этиотропная, патогенетическая и симптоматическая интенсивная терапия и динамический мониторинг, включающие в себя: респираторную поддержку, терапию инотропными и вазоактивными препаратами (дофамин, мезатон), антибактериальную (антибиотики широкого спектра действия по дескалационной схеме), инфузионную (кристаллоидные, коллоидные растворы), трансфузионную (эритроцитная масса, свежезамороженная плазма, альбумин), антисекреторную (H_2 -блокаторы, блокаторы протонной помпы, сандостатин), седативную и анальгетическую (гипнотики, опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, эпидуральное обезболивание), антикоагулянтную (низкомолекулярные гепарины) терапию, парентеральное (трехкомпонентные питательные смеси) и энтеральное питание с добавлением комплексов витаминов и микроэлементов, экстракорпоральные методы детоксикации (продленная гемодиализация), хирургические вмешательства. Уровень общего белка и альбумина крови контролировался каждые 3 сут и корректировался при необходимости. У одного больного из группы 1 и одного больного из группы 2 были проведены сеансы селективной сорбции ЛПС в рамках лечения рефрактерного септического шока (аппарат Hospal, ЛПС-фильтр Alteco LPS Adsorber, Alteco, Швеция).

Измерение ИВСВЛ, ИПЛС и параметров центральной гемодинамики

Индекс ВСВЛ, ИПЛС и параметры центральной гемодинамики измерялись по методике транспульмональной термодилуции с использованием модуля инвазивного мониторинга M1012AN^oC10 "Pulsion PiCCO Plus" (Pulsion Medical Systems, Германия), интегрированного в монитор Philips IntelliVue серии CMS2001 (Philips Medizin Systeme, Германия). Для осуществления инвазивного мониторинга производились пункция и катетеризация бедренной артерии (набор PulsioCath PV2015L20 + PiCCO Monitoring kit 5 μ V/V/mmHg PV8115). Длительность нахождения катетера в бедренной артерии не превышала 10 сут. Промывание артериальной линии проводилось периодическими болюсами физиологического раствора с добавлением гепарина 1 ЕД/мл. За период исследования было зарегистрировано одно осложнение катетеризации бедренной артерии: диссекция интимы бедренной артерии вследствие травматичной пункции сосуда [138].

Перед калибровкой для последующего расчета площади поверхности тела измерялись рост и вес больного с помощью кроватных электронных весов (Seca,

Германия). В качестве холодого индикатора использовалось 15 мл физиологического раствора натрия хлорида $t \ 0^{\circ}\text{C}$. При калибровке прибора выполнялось три последовательных холодых термодилуции. Калибровку прибора проводили 2 раза в сут или чаще при нестабильном состоянии больного. Измерялись следующие параметры (табл. 6).

Теоретические основы методики транспульмональной термодилуции [138]

Монитор PiCCOplus работает в двух режимах – калибровочном (транспульмональная термодилуция) и непрерывном (постоянный анализ формы пульсовой волны).

Калибровка позволяет рассчитать исходное значение СВ, фактор калибровки (cal) и индивидуальный комплаинс аорты (C(p)). Калибровку рекомендуется проводить каждые 8 ч или чаще, если больной нестабилен, особенно при смене доз инотропных препаратов или инфузионной нагрузке. В режиме калибровки монитора производится транспульмональная термодилуция путем максимально быстрого введения известного объема охлажденного (по крайней мере, на 10°C ниже температуры крови) раствора индикатора (физиологический раствор или раствор глюкозы 5%) через венозный порт. Фиксируемое в дальнейшем падение температуры протекающей крови зависит от скорости потока и объема, через который “прошел” раствор. На основании полученных данных производится построение термодилуционной кривой и расчет СВ, из величины которого выводятся все остальные объемные показатели.

В основе определения сердечного выброса (СВ) лежит метод Стюарта-Гамильтона:

$$\text{СВ} = [(T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K] / [\delta T_b \cdot dt],$$

где T_b – температура крови до болюсного введения термального индикатора; T_i – температура вводимого термального индикатора; V_i – объем вводимого термального индикатора; K – константа коррекции, зависящая от веса больного, температуры крови и термального индикатора; $\delta T_b \cdot dt$ – площадь под кривой термодилуции.

Специфические объемные показатели рассчитываются из СВ путем умножения его на временные переменные кривой транспульмональной термодилуции (рисунок 3). Произведение $\text{СВ} \cdot \text{MTt}$ представляет собой *общий объем крови* между местом введения термального индикатора и точкой определения температуры крови (в нашей работе – бедренная артерия). Произведение $\text{СВ} \cdot \text{DSt}$ представляет собой *наибольший объем, в котором разводится термальный индикатор*, последовательно проходя через камеры разведения (рисунок 4).

Объемные параметры определяются по следующим формулам:

$$\text{ГКДО} = \text{ВГТО} - \text{ЛТО} = \text{СВ} * (\text{MTt}_{\text{TDa}} - \text{DSt}_{\text{TDa}})$$

$$\text{ВГОК} = 1,25 * \text{ГКДО} - 28,4 \text{ (мл)}$$

$$\text{ВСВЛ} = \text{ВГТО} - \text{ВГОК} = \text{ВГТО} - 1,25 * \text{ГКДО}$$

$$\text{ИПЛС} = \text{ВСВЛ/ЛОК}; = \text{ВСВЛ/ВГОК}; = \text{ВСВЛ/ГКДО},$$

где MTt_{TDa} – среднее время прохождения термального индикатора от места введения до места инъекции. DSt_{TDa} – экспоненциальная длительность убывания артериальной термодилуционной кривой. ВГТО – внутригрудной термальный объем. ЛТО – легочный термальный объем.

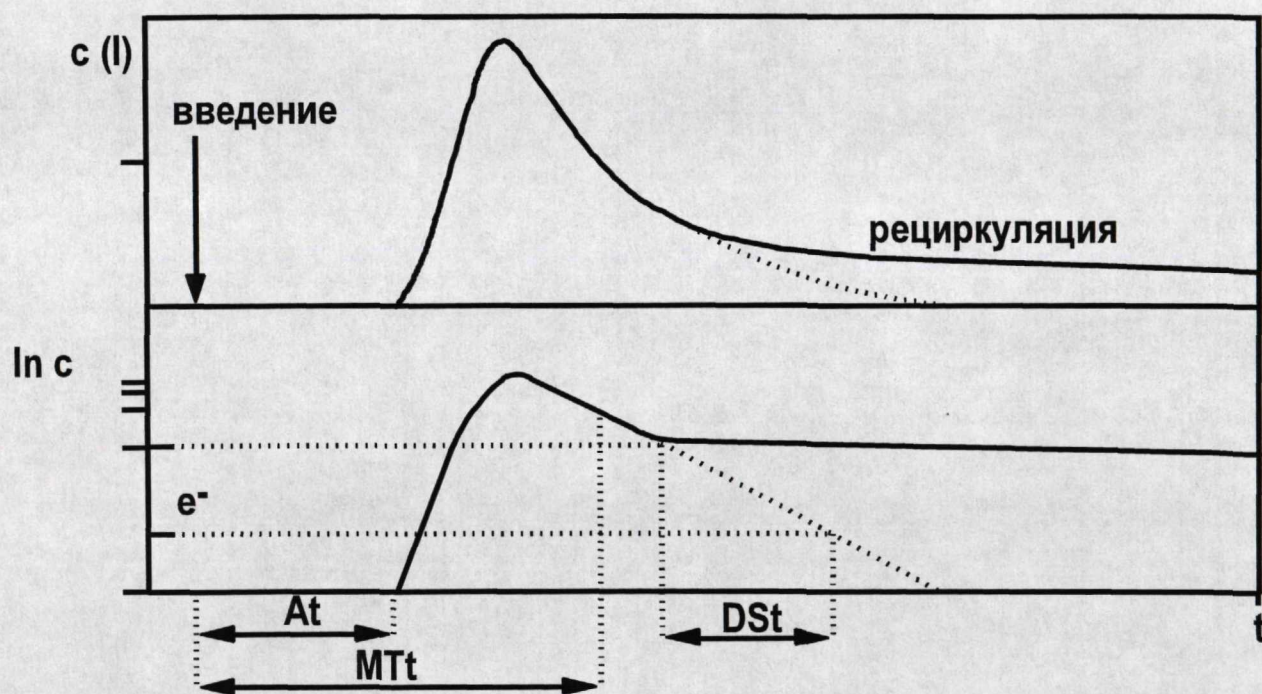


Рис. 3. Параметры кривой транспульмональной термодилуции [138].

Примечание. MTt – среднее время прохождения термального индикатора. DSt – время экспоненциального убывания термодилуционной кривой. At – время появления индикатора. $\ln c$ – натуральный логарифм концентрации индикатора (температуры крови).

Таблица 6.

Физиологические значения ИВСВЛ, ИПЛС и параметров центральной гемодинамики [138]

Полное название показателя	Русское сокращение	Латинское сокращение	Диапазон	Единицы измерения
сердечный выброс	СВ	CO	4,0-6,5	л/мин
сердечный индекс	СИ	CI	3,5-5,0	л/мин/м ²
частота сердечных сокращений	ЧСС	HR	60-90	мин ⁻¹
артериальное давление систолическое	АД сист	AP sys	90-130	мм рт. ст.
артериальное давление диастолическое	АД диаст	AP dia	60-90	мм рт. ст.
артериальное давление среднее	АД ср	MAP	70-90	мм рт. ст.
центральное венозное давление	ЦВД	CVP	2-10	мм рт. ст.
ударный объем	УО	SV	60-90	мл
ударный индекс	УИ	SI	40-60	мл/м ²
общее периферическое сосудистое сопротивление	ОПСС	SVR	1000-1200	дин/сек*см ⁻⁵
индекс общего периферического сосудистого сопротивления	иОПСС	SVRI	1700-2400	дин/сек* см ⁻⁵ *м ²
внесосудистая вода легких	ВСВЛ	EVLW		мл
индекс внесосудистой воды легких	ИВСВЛ	EVLWI	3,0-7,0	мл/кг
индекс проницаемости легочных сосудов	ИПЛС	PVPI	1,0-3,0	усл. ед.
глобальный конечно-диастолический объем	ГКДО	GEDV		мл
индекс глобального конечно-диастолического объема	ИГДКО	GEDI	680-800	мл/м ²
внутригрудной объем крови	ВГОК	ITBV		мл
индекс внутригрудного объема крови	ИВГОК	ITBI	850-1000	мл/м ²

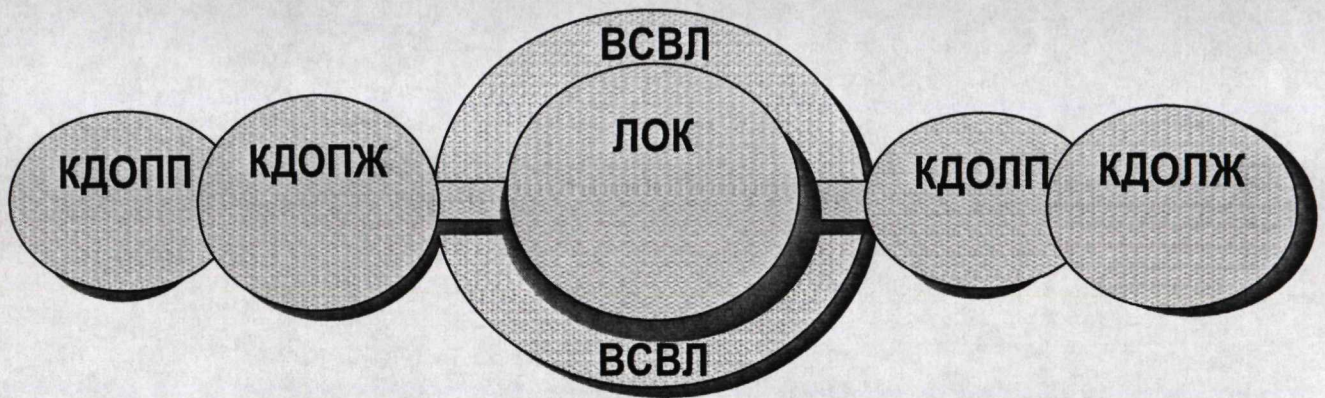


Рис. 4. Камеры разведения термального индикатора [138].

Примечание. КДОПП – конечно-диастолический объем правого предсердия; КДОПЖ – конечно-диастолический объем правого желудочка; ЛОК – легочный объем крови; ВСВЛ – внесосудистая вода легких; КДОЛП – конечно-диастолический объем левого предсердия; КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка.

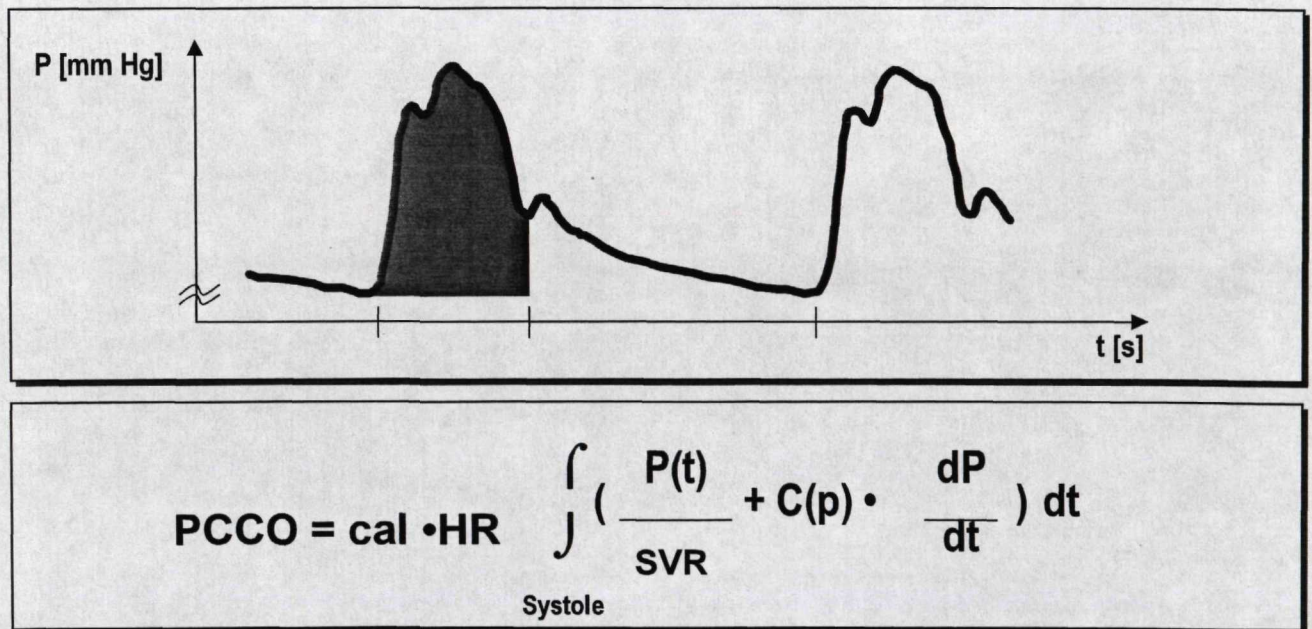


Рис. 5. Принцип непрерывного анализа формы пульсовой волны [138].

Примечание. P – артериальное давление, мм рт. ст. t – время, сек. cal – фактор калибровки. HR – частота сердечных сокращений, $мин^{-1}$. $C(p)$ – индивидуальный комплайнс аорты. $P(t)/SVR$ – интегрированное значение площади под систолическим участком пульсовой кривой давления. dP/dT – форма кривой давления.

После калибровки аппарата происходит непрерывный анализ формы пульсовой волны с учетом полученных при калибровке фактора калибровки (cal) и индивидуального комплайенса аорты (C(p)). Также учитываются интегрированное значение площади под систолическим участком пульсовой кривой давления (P(t)/SVR), форма кривой давления (dP/dT) (рисунок 5). При анализе формы пульсовой волны происходит расчет СВ, АД (систолическое, диастолическое, среднее), ЧСС, УО, ОПСС, индекса сократимости левого желудочка и др. СВ, АД, ОПСС отображаются как средние показатели за последние 12 сек и обновляется с каждым ударом сердца. ОПСС рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{ОПСС} = (\text{АД}_{\text{ср}} - \text{ЦВД}) / \text{СВ}$$

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Хранение полученной информации осуществляли с помощью персонального компьютера на основе коммерческой программы Microsoft Office 2002.

Статистический анализ полученных данных производился при помощи пакета Statistica 7,0. Использовались общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), Newman-Keuls тест, t-критерий Стьюдента, непараметрические методы (тест Манна-Уитни).

Проводился корреляционный анализ с использованием коэффициентов парной линейной корреляции (r), тетракорического показателя связи для качественных признаков и анализа уровня их статистической значимости (p). В зависимости от величины r выраженность взаимосвязи оценивали следующим образом: 1,0-0,7 – выраженная; 0,69-0,4 – умеренная; менее 0,4 – слабая (отсутствие) взаимосвязи. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

I. Острый респираторный дистресс-синдром при нозокомиальной пневмонии: распространенность и летальность в подгруппах

Острый респираторный дистресс-синдром развивался на $3,2 \pm 1,2$ сут в подгруппе “РАК” и $3,6 \pm 1,4$ сут в подгруппе “ТСТ”. Различий по срокам развития ОРДС и НПн между подгруппами выявлено не было. Большинство больных (68,4%) и травмированных (69,2%) было включено в исследование на первой стадии ОРДС, что связано, вероятно, с диагностической направленностью исследования.

Вторая стадия ОРДС была диагностирована у 20,0% больных подгруппы “РАК” и 15,4% травмированных подгруппы “ТСТ” (% от общего числа больных и травмированных с НПн). Следует отметить низкую распространенность 2 ст. ОРДС и значительную распространенность 1 ст. ОРДС в подгруппах больных: 43,4% в подгруппе “РАК” и 32,1% в подгруппе “ТСТ” (% от общего числа больных и травмированных с НПн). Прогрессирование 1 ст. ОРДС во 2-3 стадии ОРДС в процессе исследования было отмечено у трех больных (15,8%) подгруппы “РАК” и трех травмированных (23,1%) подгруппы “ТСТ”. У всех из них прогрессирование ОРДС происходило в рамках нарастания полиорганной недостаточности и завершилось летальным исходом.

Ретроспективный анализ выявил значительное разнообразие формулировок диагнозов и низкий уровень выявляемости ОРДС при НПн. У больных и травмированных, включенных в группу 1, диагноз ОРДС при НПн был поставлен у 26,3% больных подгруппы “РАК” (n=5) и 26,7% травмированных подгруппы “ТСТ” (n=4). У 63,1% больных подгруппы “РАК” (n=12) и 46,6% травмированных подгруппы “ТСТ” (n=7) диагноз был сформулирован как “острая дыхательная недостаточность 2-3 ст.”, что, вероятно, маскировало ОРДС. У остальных больных (n=2, 10,6%) и травмированных (n=2, 13,4%) была диагностирована только НПн.

Летальность в группах была в большинстве случаев обусловлена прогрессированием полиорганной недостаточности и, у ряда травмированных, отеком-дислокацией и вклиниванием головного мозга. Летальные исходы в подгруппе “РАК” наступили у больных с 1 ст. ОРДС (n=1, 25,0%) и 2-3 ст. ОРДС (n=3, 75,0%); в подгруппе “ТСТ” – у травмированных с 2-3 ст. ОРДС (n=4, 100%).

II. Влияние микробиологических факторов на развитие острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии

Результаты микробиологических исследований БАЛЖ и крови в группах больных и травмированных

ГРУППА 1

Результаты микробиологических исследований БАЛЖ и крови (забор в день включения в исследование) в группе 1 представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Результаты микробиологических исследований БАЛЖ и крови в группе 1

Подгруппы		РАК		ТСТ	
Возбудители	Среды	БАЛЖ	Кровь	БАЛЖ	Кровь
		Значения показателей [n (%)]			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		14 (87,5%)	1 (6,2%)	9 (90,0%)	2 (66,7%)
<i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i>		12 (75,0%)	2 (12,5%)	8 (80,0%)	2 (66,7%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>		3 (18,7%)	0	1 (10,0%)	0
<i>Proteus mirabilis</i>		2 (12,5%)	0	1 (10,0%)	0
<i>Esherichia coli</i>		1 (6,2%)	1 (6,2%)	0	1 (33,4)
<i>Staphylococcus aureus</i>		2 (12,5%)	0	0	0
<i>Candida spp.</i>		1 (6,2%)	0	0	0
Частота выявления [n, чел]		16	2	10	3

Подгруппа "РАК". Микробиологические исследования БАЛЖ были результативными у 16 больных (84,2%). У 12 больных (75,0% от n=16) были выделены следующие микробные ассоциации: *Pseudomonas aeruginosa* + *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* (9, 56,2%), *Pseudomonas aeruginosa* + *Proteus mirabilis* (1, 6,2%), *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* + *Proteus mirabilis* (1, 6,2%), *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* + *Esherichia coli* (1, 6,2%).

Микробиологические исследования крови были результативными у 2 больных (10,5%). Были выявлены микробные ассоциации *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* + *Esherichia coli* (1, 5,3%), *Pseudomonas aeruginosa* + *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* (1, 5,2%).

Подгруппа “ТСТ”. Микробиологические исследования БАЛЖ были результативными у 10 пострадавших (66,7%). У 10 больных (100% от n=10) были выделены следующие микробные ассоциации: *Pseudomonas aeruginosa* + *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* (8, 53,4%), *Pseudomonas aeruginosa* + *Proteus mirabilis* (1, 6,7%), *Klebsiella pneumonia* + *Proteus mirabilis* (1, 6,7%).

Микробиологические исследования крови были результативными у 3 пострадавших (20,0%). Были выявлены микробные ассоциации *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* + *Esherichia coli* (1, 6,7%), *Pseudomonas aeruginosa* + *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* (1, 6,7%).

ГРУППА 2

Результаты микробиологических исследований БАЛЖ и крови (забор в день включения в исследование) в группе 2 представлены в таблице 8.

Подгруппа “РАК”. Микробиологические исследования БАЛЖ были результативными у 8 больных (72,7%). Микробных ассоциаций выявлено не было. Микробиологические исследования крови были результативными у 2 больных (18,2%). Была выявлена микробная ассоциация *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* + *Esherichia coli* (1, 9,1%).

Подгруппа “ТСТ”. Микробиологические исследования БАЛЖ были результативными у семи пострадавших (53,8%). У 3 больных (42,8% от n=7) были выделены следующие микробные ассоциации: *Pseudomonas aeruginosa* + *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* (1, 7,7%), *Pseudomonas aeruginosa* + *Proteus mirabilis* (1, 7,7%), *Klebsiella pneumonia* + *Proteus mirabilis* (1, 7,7%). Микробиологические исследования крови были результативными у одного пострадавшего.

ГРУППА 3

В группе 3, в подгруппах “РАК” и “ТСТ” микробиологические исследования БАЛЖ и крови были отрицательными (ниже диагностического титра).

Обсуждение полученных результатов

Таким образом, возбудителями НПн в группах 1 и 2 выступили ассоциации полирезистентных нозокомиальных микроорганизмов. Информативность микробиологических исследований крови была низкой в обеих группах. В группе сравнения микроорганизмов в диагностически значимых титрах выявлено не было.

Полученные результаты микробиологических исследований БАЛЖ позволяют выявить важные факторы патогенеза ОРДС при НПн в группе 1.

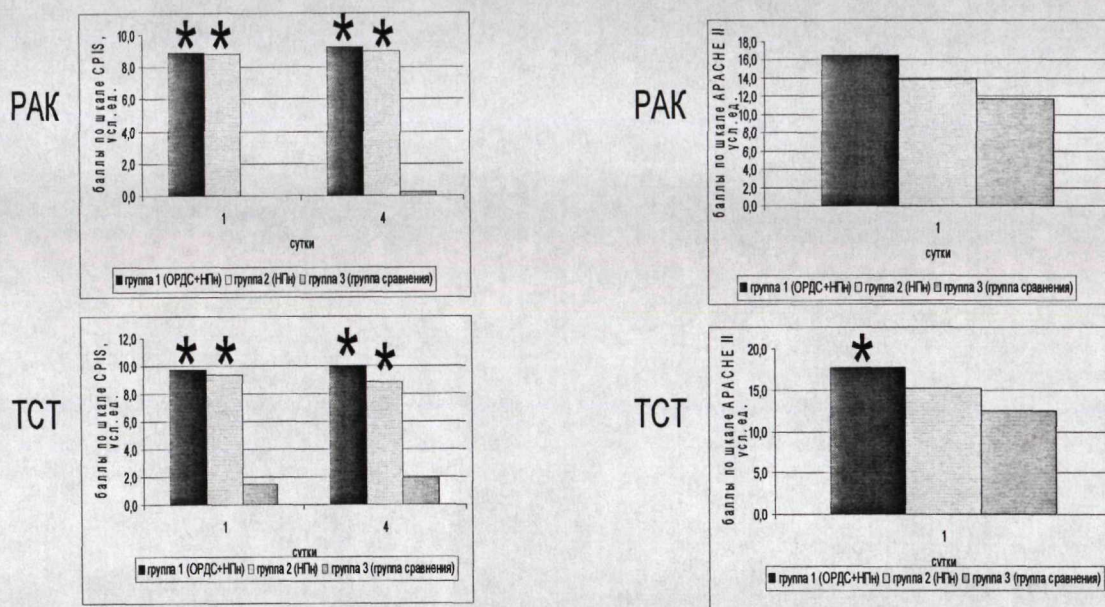
Таблица 8.

Результаты микробиологических исследований БАЛЖ и крови в группе 2

Подгруппы		РАК		ТСТ	
Возбудители	Среды	БАЛЖ	Кровь	БАЛЖ	Кровь
		Значения показателей [n (%)]			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3 (37,5%)	2 (100%)	2 (28,6%)	0
<i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i>		0	1 (50,0%)	1 (14,3%)	1 (100%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>		0	0	1 (14,3%)	0
<i>Proteus mirabilis</i>		3 (37,5%)	0	2 (28,6%)	0
<i>Esherichia coli</i>		1 (12,5%)	1 (50,0%)	2 (28,6%)	0
<i>Staphylococcus aureus</i>		0	0	2 (28,6%)	0
<i>Candida spp.</i>		1 (12,5%)	0	0	0
Частота выявления [n, чел]		8	2	7	1

Больные и пострадавшие групп 1 и 2 (подгруппы “РАК” и “ТСТ”) не различались по половой и возрастной структуре, истории течения НПн и ОРДС, нозологической структуре, тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II в день включения в исследование и тяжести НПн по шкале CPIS в 1 и 4 сут исследования (табл. 3), характеру НПн (одно- или двусторонняя). В подгруппах “РАК” и “ТСТ” степень тяжести травмированных по шкале АРАСНЕ II в 1 и 4 сут исследования в группах 1 и 2 была выше, чем в группе 3 ($p_A < 0,05$). Различий между подгруппами “РАК” и “ТСТ” выявлено не было (рисунок 6).

В обеих подгруппах различий по степени тяжести НПн по шкале CPIS между группами 1 и 2 выявлено не было ($p_A < 0,05$). В группах 1 и 2 оценка по шкале CPIS отражала тяжелую НПн (>7 баллов), тогда как в группе 3 оценка по шкале CPIS была минимальной (<2 баллов). Различия по шкале CPIS были выявлены в обеих подгруппах между группами 1 и 3, 2 и 3 в 1 и 4 сут исследования (рисунок 6). В динамике оценка по шкале CPIS не изменялась. Различий между подгруппами “РАК” и “ТСТ” выявлено не было.



* достоверность различий по сравнению с группой 3 (Newman-Keuls test, $p < 0,05$) * достоверность различий по сравнению с группой 3 (Newman-Keuls test, $p < 0,05$)

Рис. 6. Оценка больных подгруппы “РАК” и травмированных подгруппы “ТСТ” по шкале APACHE II в 1 сут (слева) и CPIS в 1 и 4 сут исследования (справа).

Тем не менее, НПн у больных и травмированных группы 1 осложнилась развитием ОРДС. Одним из возможных этиопатогенетических факторов развития ОРДС при НПн в группе 1 является микробиологический.

Расчет тетракорического показателя связи для качественных признаков показал сильную положительную корреляцию между выявлением в БАЛЖ штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и развитием ОРДС (подгруппа “РАК” $r + 0,45$, $p < 0,02$; подгруппа “ТСТ” $r + 0,54$, $p < 0,02$), штаммов *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* и развитием ОРДС (подгруппа “РАК” $r + 0,64$, $p < 0,02$; подгруппа “ТСТ” $r + 0,56$, $p < 0,02$).

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования подтверждают патогенетическую роль *Pseudomonas aeruginosa* в развитии ОРДС. В научной литературе часто встречается термин “повреждение легких, вызванное *Pseudomonas aeruginosa*”. ЛПС, экзополисахариды, пили, фосфолипазы, эластазы, щелочные протеазы, липазы, фосфолипаза С, токсины А и S, Ехo-U фактор *Pseudomonas aeruginosa* вызывают повреждение структур аэрогематического барьера, что является пусковым звеном патогенеза ОРДС. В доступной литературе нам не удалось найти сходных клинических исследований, а также каких-либо клинических или экспериментальных данных о роли *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* в патогенезе ОРДС при НПн [25-29].

Однако следует учитывать, что патогенез ОРДС при НПн в данной категории больных и травмированных не исчерпывается описанными микробиологическими

закономерностями. Несомненно, существуют и другие факторы патогенеза (влияние основной и сопутствующей патологии, лечебных воздействий, ИВЛ, генетических факторов и др.), которые не являлись предметом данного исследования.

Таким образом, у онкологических больных и пострадавших с ТСТ и НПн в критических состояниях отмечается корреляция между выявлением в бронхоальвеолярной лаважной жидкости полирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* и развитием ОРДС.

III. Исследование информативности различных диагностических признаков в диагностике острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии

Диагностика нозокомиальной пневмонии

Нозокомиальная пневмония была диагностирована в соответствии с критериями, изложенными в руководстве “Нозокомиальная пневмония у взрослых” (2009) [19], у 30 больных подгруппы “РАК” и 26 травмированных подгруппы “ТСТ”. В дальнейшем проводилась микробиологическая верификация диагноза.

Диагностика ОРДС проводилась в два этапа, которые отражены на рисунке 7.

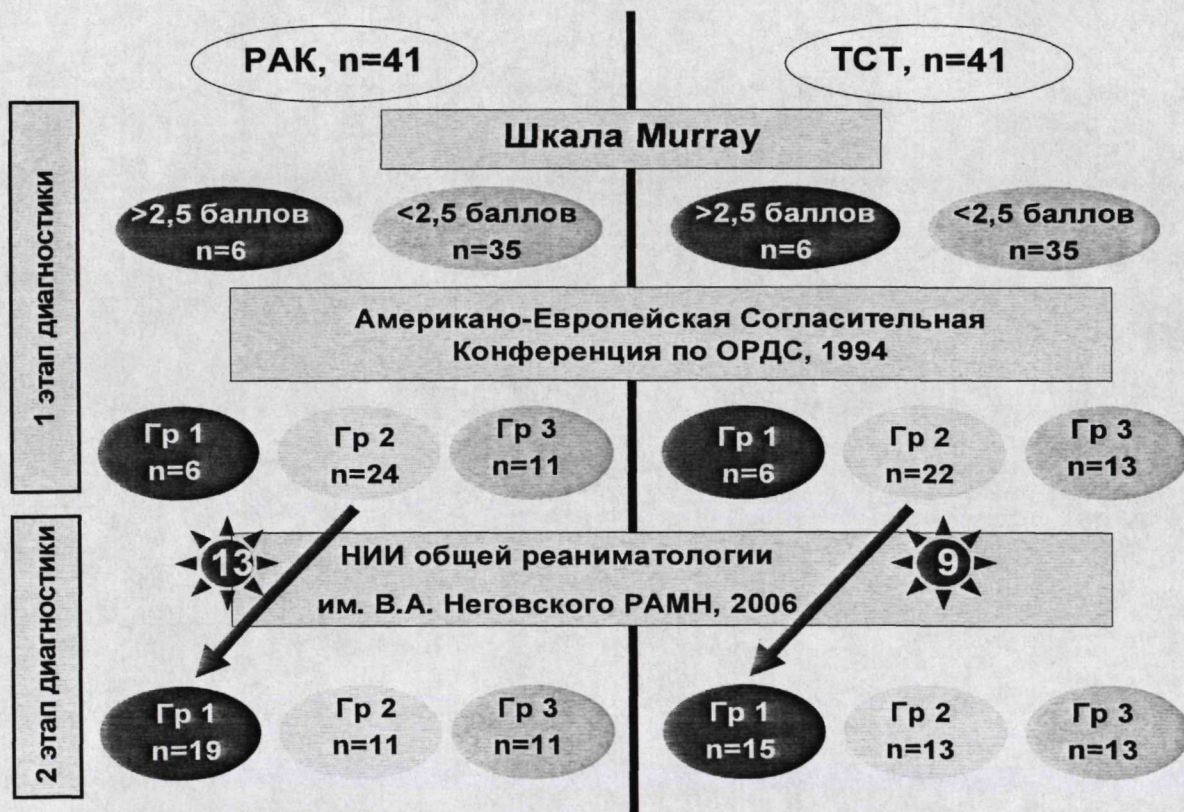


Рис. 7. Этапы диагностики острого респираторного дистресс-синдрома

1 ЭТАП ДИАГНОСТИКИ ОРДС

Информативность признаков, включенных в шкалу Murray, в диагностике острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомнатной пневмонии

Первый этап диагностики ОРДС в группах больных (n=41) и травмированных (n=41) заключался в оценке по шкале Murray, в результате чего произошло разделение на две группы в каждой подгруппе: группа $\geq 2,5$ баллов по шкале Murray и группа $< 2,5$ баллов (табл. 9). Оценка по шкале Murray в группе $\geq 2,5$ баллов была выше, чем в группе $< 2,5$ баллов в подгруппах “РАК” и “ТСТ” ($p < 0,05$).

Таблица 9.

Распределение больных и травмированных по группам после оценки по шкале Murray

Группы	Подгруппы	Подгруппа “РАК”		Подгруппа “ТСТ”	
		Murray ($M \pm \sigma$)	[n (%)]	Murray ($M \pm \sigma$)	[n (%)]
$\geq 2,5$ баллов		2,87 \pm 0,44*	6 (14,6%)	2,68 \pm 0,25*	6 (14,6%)
$< 2,5$ баллов		1,65 \pm 0,44	35 (85,4%)	1,64 \pm 0,47	35 (85,4%)

Примечания. * различия между группами $\geq 2,5$ баллов и $< 2,5$ баллов, $p < 0,05$.

После второго этапа диагностики ОРДС была произведена повторная оценка больных и травмированных по шкале Murray в 1 и 4 сут исследования.

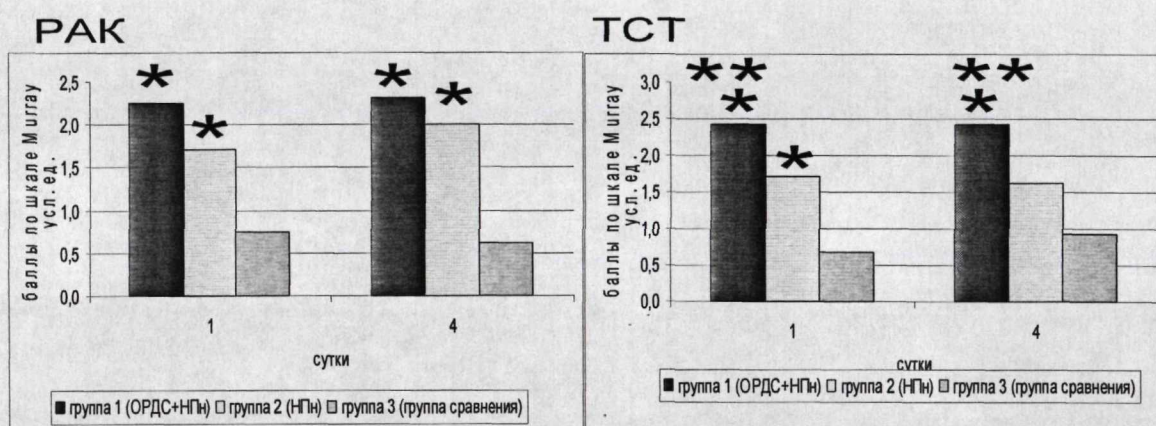
Подгруппа “РАК”. В данной подгруппе оценка по шкале Murray была в 1 и 4 сут исследования выше в группах 1 и 2, чем в группе 3 ($p_A < 0,05$) (рисунок 8, табл. 19). Различий между группой 1 и 2 выявлено не было. В динамике оценка по шкале Murray не изменялась. Различий между подгруппами “РАК” и “ТСТ” выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа в группе 1 была выявлена сильная положительная корреляционная связь между оценкой по шкале Murray в 1 сут исследования и оценкой по шкале CPIS в 1 ($r + 0,59$, $p_A < 0,05$) и 4 сут исследования ($r + 0,73$, $p_A < 0,05$); между оценкой по шкале CPIS в 1 сут исследования и оценкой по шкале Murray в 4 сут исследования ($r + 0,68$, $p_A < 0,05$). Были выявлены сильные положительные корреляции в группе 1 между оценкой по шкале Murray в 1 сут исследования и ИПЛС в 1, 3, 4, 5 сут ($r + 0,52$, $+ 0,5$, $+ 0,7$, $+ 0,7$, $p_A < 0,05$), а также оценкой по шкале Murray в 1 и 4 сут и ИВСВЛ в 4 сут ($r + 0,63$, $+ 0,74$, $p_A < 0,05$). В группах 2 и 3 подобной корреляционной связи получено не было.

Подгруппа “ТСТ”. В данной подгруппе оценка по шкале Murray была в 1 сут исследования выше в группах 1 и 2, чем в группе 3 ($p_A < 0,05$), в 4 сут исследования была выше в группе 1, чем в группе 3 ($p_A < 0,05$) (рисунок 8, табл. 20). В данной подгруппе были

выявлены более высокие баллы по шкале Murray в 1 и 4 сут исследования в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p_A < 0,05$). В динамике оценка по шкале Murray не изменялась. Различий между подгруппами “РАК” и “ТСТ” выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа в группе 1 была выявлена сильная положительная корреляционная связь между оценкой по шкале Murray в 1 сут исследования и оценкой по шкале CPIS в 1 ($r +0,62$, $p_A < 0,05$) и 4 сут исследования ($r +0,70$, $p_A < 0,05$). Были выявлены сильные положительные корреляции в группе 1 между оценкой по шкале Murray в 1 сут исследования и ИПЛС в 1, 3, 4, 5 сут ($r +0,50$, $+ 0,57$, $+0,75$, $+0,76$, $p_A < 0,05$), а также оценкой по шкале Murray в 1 и 4 сут и ИВСВЛ в 4 сут ($r +0,63$, $+ 0,74$, $p_A < 0,05$). В группах 2 и 3 подобной корреляционной связи получено не было.



* * достоверность различий по сравнению с группой 2 (Newman-Keuls test, $p < 0,05$)
 * достоверность различий по сравнению с группой 3 (Newman-Keuls test, $p < 0,05$)

Рис. 8. Оценка больных подгруппы “РАК” и травмированных подгруппы “ТСТ” по шкале Murray в 1 и 4 сут исследования.

Обсуждение полученных результатов

Шкала Murray широко применяется в практике, но возможности ее использования в диагностике ОРДС при НПн не изучалась. Полученные результаты первичной оценки больных и травмированных по шкале Murray подтверждают данные ряда других работ [131-133]. Использование шкалы Murray позволило выделить подгруппу больных и травмированных с наиболее тяжелым повреждением легких ($>2,5$ баллов), что соответствовало 2 ст. ОРДС и было в дальнейшем подтверждено критериями Американско-Европейской согласительной конференции по ОРДС и критериями НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН.

Авторы рекомендовали использовать шкалу Murray у больных с сепсисом и травмированных [131]. В нашем исследовании, при повторной оценке больных и травмированных по шкале Murray была выявлена сильная положительная корреляция между оценкой по шкале Murray и ИПЛС в течение всего исследования, ИВСВЛ на 4 сут в обеих подгруппах. Это доказывает, что шкала Murray отражает степень повреждения легких при ОРДС на фоне НПн. Сильные положительные корреляционные связи между оценкой по шкале Murray и CPIS отражают патогенетическую связь между НПн и ОРДС. Не было выявлено изменений по шкале Murray при оценке больных и травмированных в динамике, что может быть связано с короткой продолжительностью исследования.

Информативность индекса оксигенации, легочного шунта, данных рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции в диагностике острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии

Следующий этап диагностики ОРДС включал в себя оценку больных и травмированных по критериям Американско-Европейской Согласительной Конференции по ОРДС. В результате данного диагностического этапа была выделена группа сравнения (n=11 в подгруппе “РАК”, n=13 в подгруппе “ТСТ”), а также группы 1 и 2.

У всех больных и травмированных группы 1 острая дыхательная недостаточность развивалась остро, а также отсутствовали признаки недостаточности ЛЖ (клинические данные, рентгенография органов грудной клетки, оценка параметров преднагрузки).

Индекс оксигенации и легочный шунт

Подгруппа “РАК”. В результате оценки больных данной подгруппы по критериям АЕСК ОРДС был диагностирован у 6 чел (20,0%, группа 1); в группу 2 (НПн без ОРДС) вошло 24 чел (80,0%). У всех больных группы 1 была диагностирована 2 ст. ОРДС, поскольку были выявлены рентгенологические критерии синдрома. Индекс оксигенации в группе 1 ($125,6 \pm 38,3$ мм рт. ст.) был ниже, чем в группе 2 ($241,4 \pm 60,8$ мм рт. ст.) и в группе 2 подгруппы “ТСТ” ($228,8 \pm 90,2$ мм рт. ст.) ($p_A < 0,05$). Описанные нарушения оксигенации соответствовали рентгенологическим изменениям.

Подгруппа “ТСТ”. В результате оценки больных данной подгруппы по критериям АЕСК (1994) ОРДС был диагностирован у 6 чел (15,4%, группа 1); в группу 2 (НПн без ОРДС) вошло 22 чел (84,6%). У всех больных группы 1 была диагностирована 2 ст. ОРДС, поскольку были выявлены рентгенологические критерии синдрома. ИО в группе 1 ($134,2 \pm 28,3$ мм рт. ст.) был ниже, чем в группе 2 ($228,8 \pm 90,2$ мм рт. ст.). Описанные нарушения оксигенации соответствовали рентгенологическим изменениям (см. ниже).

После второго этапа диагностики ОРДС (оценка по критериям НИИ ОР РАМН, 2006) была произведена повторная оценка ИО с последующим измерением его в динамике. Различия по ИО носили искусственный характер и были связаны с распределением на группы по данному признаку.

Подгруппа "РАК". В группе 1 в 1 сут исследования ИО был <200 мм рт. ст. ИО в группе 1 был ниже, чем в группе 2 в 1-3 сут исследования ($p_A < 0,05$), чем в группе 3 в 1-4 сут исследования ($p_A < 0,05$) (рисунок 9, табл. 19). В динамике в группе 1 отмечалось нарастание ИО в течение 1-4 сут исследования на фоне проводимого лечения и разрешения ОРДС и НПн. Повышение ИО >200 мм рт. ст. в группе 1 было отмечено на 3 сут исследования. ИО в группе 2 в 1 сут исследования был <300 мм рт. ст., но >200 мм рт. ст. Отличий ИО в группе 2 и 3 выявлено не было. ИО в группе 3 в 1 сут исследования был >300 мм рт. ст. У отдельных больных в группе 3 отмечалось снижение ИО <300 мм рт. ст. в 1-4 сут исследования.

Легочный шунт (Q_s/Q_t) в группе 1 значительно превышал физиологические значения на протяжении всего периода наблюдения и был выше, чем в группах 2 в 1-4 сут исследования ($p_A < 0,05$), чем в группе 3 в 1-2 сут исследования ($p_A < 0,05$) (рисунок 9, табл. 19). Легочный шунт в группах 2 и 3 превышал физиологические значения на протяжении всего периода наблюдения. Различий между группами 2 и 3 зарегистрировано не было. При проведении корреляционного анализа в группе 1 были выявлены сильные и средние корреляционные связи между величиной легочного шунта и ИО (табл. 10). Корреляций между величиной легочного шунта и ИВСВЛ в группе 1 выявлено не было.

Таблица 10.

Коэффициент корреляции между ИО и легочным шунтом в группе 1 подгруппы "РАК"

Показатели по суткам	Qs/Qt 1 сут	Qs/Qt 2 сут	Qs/Qt 3 сут
	Значения r в процессе исследования		
ИО 1 сут	-0,25	-0,32	-0,35
ИО 2 сут	-0,59*	-0,71*	-0,82*
ИО 3 сут	-0,60*	-0,75*	-0,86*
ИО 4 сут	-0,40	-0,63*	-0,76*

Примечания. * $p < 0,05$ отлично от нуля.

Подгруппа "ТСТ". В группе 1 в 1 сут исследования ИО был <200 мм рт. ст. ИО в группе 1 был ниже, чем в группе 2 во 2-3 сут исследования ($p_A < 0,05$), чем в группе 3 в 1-3

сут исследования ($p_A < 0,05$) (рисунок 9, табл. 20). В динамике в группе 1 отмечалось нарастание ИО в течение 1-4 сут исследования на фоне проводимого лечения и разрешения ОРДС и НПн. Повышение ИО > 200 мм рт. ст. в группе 1 было отмечено на 4 сут исследования. Индекс оксигенации в группе 2 в 1 сут исследования был < 300 мм рт. ст., но > 200 мм рт. ст. Индекс оксигенации в группе 2 был ниже, чем в группе 3 в 1-2 сут исследования ($p_A < 0,05$). Индекс оксигенации в группе 3 в 1 сут исследования был > 300 мм рт. ст. У отдельных больных в группе 3 отмечалось снижение ИО < 300 мм рт. ст. в 1-4 сут исследования. ИО в группе 3 в 1-2 сут был выше, чем в подгруппе “РАК” ($p < 0,05$).

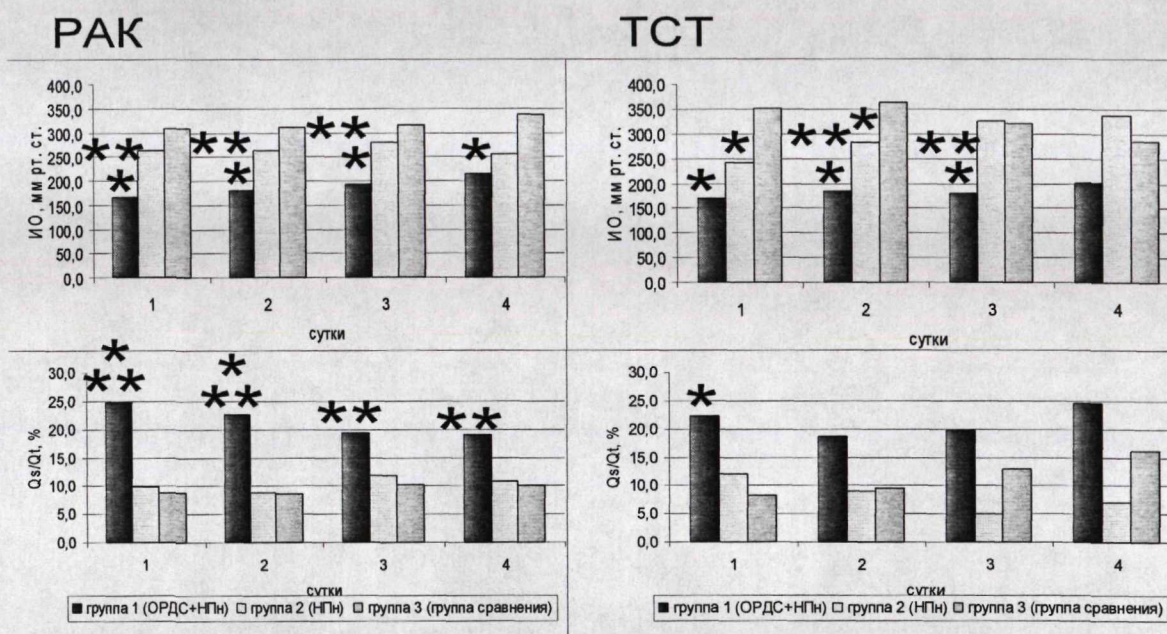
Легочный шунт (Q_s/Q_t) в группе 1 значительно превышал физиологические значения на протяжении всего периода наблюдения и был выше, чем в группе 3 в 1 сут исследования ($p_A < 0,05$). Легочный шунт (Q_s/Q_t) в группах 2 и 3 превышал физиологические значения на протяжении всего периода наблюдения. Различий между группами 2 и 3 зарегистрировано не было (рисунок 9, табл. 20). При проведении корреляционного анализа в группе 1 были выявлены сильные и средние корреляционные связи между величиной легочного шунта и ИО (табл. 11). Корреляций между величиной легочного шунта и ИВСВЛ в группе 1 выявлено не было.

Таблица 11.

Коэффициент корреляции между ИО и легочным шунтом в группе 1 подгруппы “ТСТ”

Показатели по суткам	Qs/Qt 1 сут	Qs/Qt 2 сут	Qs/Qt 3 сут
	Значения r в процессе исследования		
ИО 1 сут	-0,60*	-0,37	-0,46
ИО 2 сут	-0,72*	-0,71*	-0,85*
ИО 3 сут	-0,60*	-0,73*	-0,86*
ИО 4 сут	-0,50	-0,65*	-0,77*

Примечания. * $p < 0,05$ отлично от нуля.



* * достоверность различий по сравнению с группой 2 (Newman-Keuls test, $p < 0,05$)
 * достоверность различий по сравнению с группой 3 (Newman-Keuls test, $p < 0,05$)

Рис. 9. Динамика индекса оксигенации и легочного шунта у больных подгруппы “РАК” и травмированных подгруппы “ТСТ”.

Данные рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции

ГРУППА 1

У больных и травмированных группы 1 на первом этапе диагностики ОРДС регистрировались рентгенологические признаки НПн (двусторонней нижнедолевой/полисегментарной, правосторонней нижнедолевой, левосторонней нижнедолевой) и 2 ст. ОРДС; у больных и травмированных группы 2 – рентгенологические признаки НПн (двусторонней нижнедолевой/полисегментарной, правосторонней нижнедолевой, левосторонней нижнедолевой). Следует отметить значительные сложности в диагностике ОРДС у больных с НПн.

В результате второго этапа диагностики ОРДС 13 больных подгруппы “РАК” (68,4%) и 9 травмированных подгруппы “ТСТ” (69,2%) были перераспределены из группы 2 в группу 1 вследствие отсутствия у них признаков отека легких по данным транспульмональной термодилуции. У данных больных и травмированных ($n=22$) регистрировались рентгенологические признаки НПн (двусторонней нижнедолевой/полисегментарной ($n=12$, 54,5%), правосторонней нижнедолевой ($n=10$, 45,5%) и отсутствовали четкие рентгенологические признаки ОРДС, что позволило отнести их при первичной диагностике ОРДС в группу 2 (НПн). Пример рентгенологических изменений в легких, типичных для больных с подобными ложноотрицательными рентгенологическими признаками ОРДС, приведен на рисунке 10.

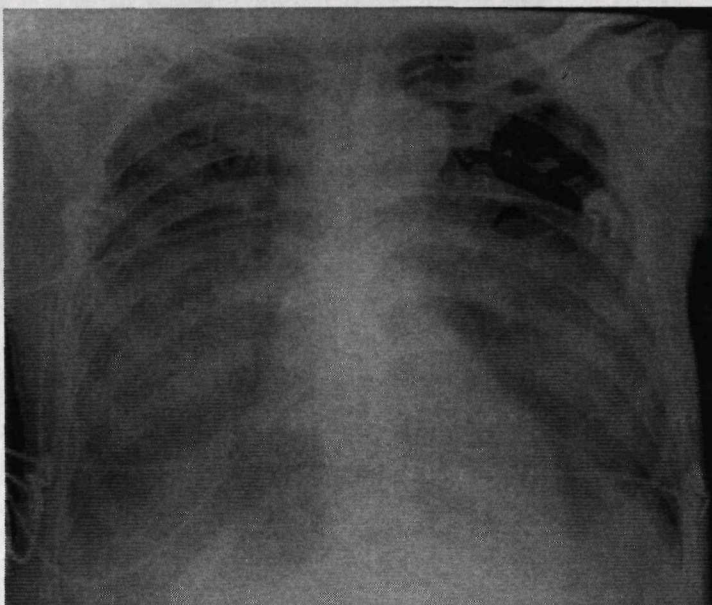


Рис. 10. Пример ложноотрицательной диагностики первой стадии ОРДС при НПн (подгруппа "РАК") – у данного больного С. по прямой рентгенограмме легких была диагностирована двусторонняя НПн. Данные транспульмональной термодиллюции подтвердили наличие ОРДС. Больной был перераспределен в группу 1.

Результаты рентгенологических исследований в группе 1 после второго этапа диагностики ОРДС представлены в табл. 12 и 13.

Двусторонние нижнедолевые/полисегментарные НПн регистрировались в виде билатеральных гомогенных затемнений, сливных очагов в нижних долях легких или полисегментарно на фоне усиленного легочного рисунка, расширенных и нечетких корней легких. Отмечались также одно- и двусторонние гидротораксы. Право- и левосторонние НПн регистрировались в виде гомогенных, сливных либо изолированных затемнений в нижних долях легких, на фоне усиленного легочного рисунка, расширения и нечеткости корня пораженного легкого, наличия незначительных количеств жидкости в реберно-диафрагмальных синусах. Расширения корней легких и размеров сердца не отмечалось ни у одного больного или травмированного. Не было выявлено связи между характером НПн и стадией ОРДС.

Таблица 12.

Группа 1, подгруппа "РАК" (n=19), соответствие рентгенологических признаков НПн признакам ОРДС на втором этапе диагностики ОРДС

Нозокомиальная пневмония		Острый респираторный дистресс-синдром	
Локализация	n (%)	1 стадия n (%)	2 стадия n (%)
Двусторонняя нижнедолевая/полисегментарная	12 (63,1%)	8 (61,5%)	4 (66,7%)
Правосторонняя нижнедолевая	4 (21,0%)	2 (15,3%)	2 (33,3%)
Левосторонняя нижнедолевая	3 (15,9%)	3 (23,2%)	0

Группа 1, подгруппа "ТСТ" (n=13), соответствие рентгенологических признаков НПн признакам ОРДС на втором этапе диагностики ОРДС

Нозокомиальная пневмония		Острый респираторный дистресс-синдром	
Локализация	n (%)	1 стадия	2 стадия
Двусторонняя нижнедолевая/полисегментарная	8 (61,5%)	6 (66,7%)	2 (50,0%)
Правосторонняя нижнедолевая	3 (23,1%)	0	2 (50,0%)
Левосторонняя нижнедолевая	2 (15,4%)	3 (33,3%)	0

Следует отметить значительные сложности в диагностике 1 ст. ОРДС у больных и травмированных с НПн вследствие отсутствия рентгенологических признаков данной стадии ОРДС. О 1 ст. ОРДС можно было судить только косвенно по следующим неспецифическим признакам: снижение прозрачности легочного рисунка, полнокровие легких, усиление легочного рисунка, расширение контуров сегментарных сосудов, появление малоинтенсивных очаговых затемнений в периферических отделах легочных полей, снижение структурности корней легких (рисунки 11, 12).

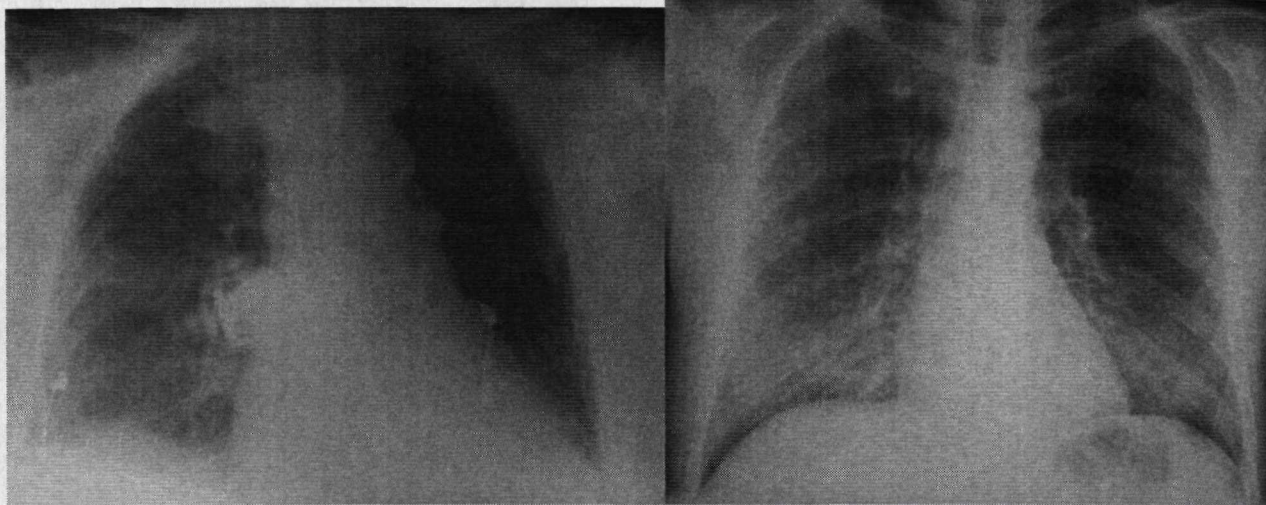


Рис. 11. Правосторонняя нижнедолевая НПн. Рис. 12. Двусторонняя нижнедолевая НПн.
1 ст. ОРДС ? 1 ст. ОРДС ?

Классическая для 2 ст. ОРДС двусторонняя инфильтрация легочной ткани в виде "снежной бури" была отмечена только у одного травмированного с тотальной справа и субтотальной слева двусторонней НПн (рисунок 13). У остальных же больных и травмированных были зарегистрированы следующие рентгенологические признаки 2 ст. ОРДС – выраженное двустороннее прикорневое или нижнедолевое снижение прозрачности легочного рисунка, полнокровие легких, разбросанные по периферии

легочных полей инфильтраты, усиление легочного рисунка, сглаженность рисунка корней легких (рисунок 14).

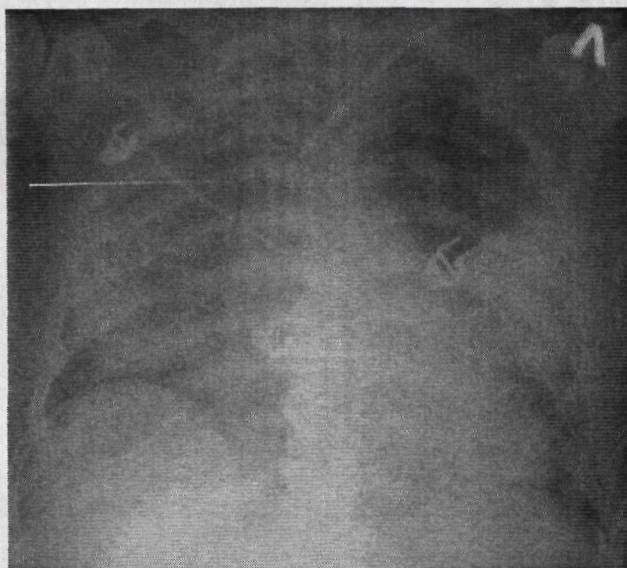


Рис. 13. Двусторонняя тотальная справа, слева НПн, 2 ст. ОРДС



Рис. 14. Правосторонняя субтотальная нижнедолевая НПн, 2 ст. ОРДС

В динамике у выживших регистрировалась положительная динамика по прямым рентгенограммам легких в виде разрешения двусторонней инфильтрации, связанной с ОРДС, и постепенного разрешения пневмонической инфильтрации; у умерших – отрицательная динамика по данным прямых рентгенограмм легких в виде увеличения зон инфильтрации легочной ткани, связанных, вероятно, с нарастанием тяжести ОРДС и НПн.

ГРУППА 2

В группе 2 были следующие варианты и рентгенологические признаки НПн (табл. 14): одно- и двусторонние гомогенные, сливные либо изолированные затемнения в нижних долях легких или полисегментарно, на фоне усиленного легочного рисунка, расширения и нечеткости корня пораженного легкого, наличия незначительных количеств жидкости в реберно-диафрагмальных синусах. Право- и левосторонние НПн регистрировались в виде гомогенных, сливных либо изолированных затемнений в нижних долях легких, на фоне усиленного легочного рисунка, расширения и нечеткости корня пораженного легкого, наличия незначительных количеств жидкости в реберно-диафрагмальных синусах (рисунок 15). Расширения корней легких и размеров сердца не было ни у одного больного и травмированного.

Группа 2, рентгенологические варианты НПн (на втором этапе диагностики ОРДС)

Локализация НПн	Подгруппа “РАК” n (%)	Подгруппа “ТСТ” n (%)
Двусторонняя нижнедолевая/полисегментарная	8 (72,7%)	7 (53,8%)
Правосторонняя нижнедолевая	2 (18,2%)	4 (30,7%)
Левосторонняя нижнедолевая	1 (9,1%)	2 (15,5%)

У выживших регистрировалась положительная динамика по прямым рентгенограммам легких в виде разрешения двусторонней инфильтрации, связанной с ОРДС, и постепенного разрешения пневмонической инфильтрации; у умерших – отрицательная динамика по данным прямых рентгенограмм легких в виде увеличения зон инфильтрации легочной ткани, связанных, вероятно, с нарастанием тяжести ОРДС и НПн.

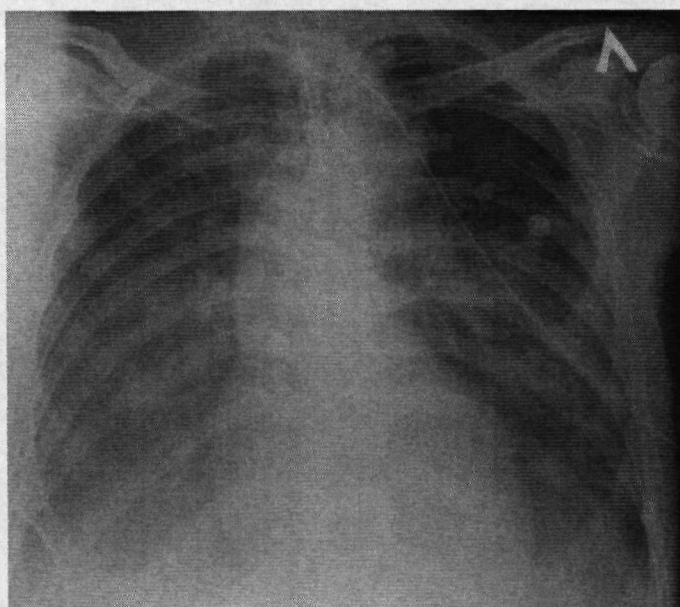


Рис. 15. Правосторонняя нижнедолевая НПн.

ГРУППА 3

В группе 3 не было рентгенологических признаков НПн или ОРДС. У одного больного подгруппы “РАК” отмечалось развитие ОРДС на фоне сепсиса на 2 сут исследования, что сопровождалось появлением описанных выше рентгенологических признаков синдрома.

Обсуждение полученных результатов

Гипоксия – основная причина гибели клетки и организма в целом. У больных и травмированных в нашем исследовании отмечались явления гипоксии смешанного генеза, но дыхательная гипоксия в значительной степени обуславливала тяжесть их состояния и внесла вклад в танатогенез [110-113].

После операций на органах брюшной полости артериальная гипоксемия сохраняется в течение 3-8 ч, грудной полости – более 48 ч. Специфическими причинами развития дыхательной гипоксии у больных подгруппы “РАК” были следующие: характер

оперативного вмешательства (торакальные вмешательства у 42,1% больных группы 1 и у 36,2% больных группы 2; расширенная лимфодиссекция в грудной полости), кровопотеря, массивная инфузионная и трансфузионная терапия, вторичные гнойно-септические осложнения, ИВЛ-ассоциированное повреждение легких, послеоперационная боль [4, 44, 78, 110-113].

Тяжелая сочетанная травма сопровождается большой частотой развития осложнений со стороны органов дыхания. Специфическими причинами развития дыхательной гипоксии у травмированных в подгруппе “ТСТ” были следующие: нарушения внешнего дыхания по периферическому типу (снижение эвакуации мокроты, нарушение проходимости и воспаление дыхательных путей), нарушения внешнего дыхания центрального типа (у пострадавших с закрытой черепно-мозговой травмой как компонентом ТСТ – нейрогенный ОЛ), аспирация, кровопотеря, массивная инфузионная и трансфузионная терапия, вторичные гнойно-септические осложнения, ИВЛ-ассоциированное повреждение легких [4, 44, 78, 110-113].

Один из ключевых элементов патогенеза дыхательной гипоксии у больных и травмированных в нашем исследовании: шунтирование крови в легких, что подтверждается наличием сильных и средних отрицательных корреляционных связей между величиной легочного шунта и ИО. Основными причинами нарастания легочного шунта в группах 1 и 2 являются ОРДС (накопление ВСВЛ) и НПн (перфузия невентилируемых альвеол вследствие констрикции и обструкции бронхов, накопление секрета в дыхательных путях) [4, 110-113].

В материалах АЕСК отмечалось, что если тяжелая Пн начинает соответствовать критериям ОРДС, то данный момент можно считать началом развития ОРДС при Пн [43]. Как показало наше исследование, данное утверждение справедливо исключительно для поздних стадий ОРДС.

Использование ИО, легочного шунта и данных рентгенографии органов грудной клетки позволило выделить больных и травмированных группы сравнения, у которых не было признаков ОРДС и НПн, а также диагностировать 2 ст. ОРДС. Случаи ОРДС 2 ст. на данном этапе были подтверждены результатами оценки ИВСВЛ на втором этапе диагностики ОРДС. Как было показано в дальнейшем в результате оценки ИВСВЛ, критерии АЕСК не позволяют диагностировать 1 ст. ОРДС при НПн вследствие низкой информативности рентгенологического критерия. В нашем исследовании критерии АЕСК были информативны в диагностике 2 ст. ОРДС при НПн у 31,6% больных подгруппы “РАК” и 30,8% травмированных подгруппы “ТСТ”. Таким образом, полученные нами

данные не подтверждают результаты ранее проведенных исследований, свидетельствующих о том, что критерии АЕСК приводят к гипердиагностике ОРДС [77].

Несмотря на то, что ИО является чувствительным маркером повреждения альвеолярного барьера и широко используется в практике, оценивать результаты его измерения следует с предельной осторожностью, поскольку его снижение может быть вызвано многими причинами помимо ОРДС [17-18; 110-113]. *Различия между группами по ИО носили искусственный характер и были связаны с распределением на группы по данному признаку.*

Известно, что рентгенологические критерии ОРДС – наиболее слабое звено диагностического алгоритма АЕСК. В исследовании Esteban A. и соавт. (2004) [134] было показано, что чувствительность и специфичность критериев АЕСК значительно ниже для больных с легочным ОРДС по сравнению с больными с внелегочным ОРДС. Диагностика ОРДС при НПн с использованием анализа рентгенограмм органов грудной клетки в прямой проекции была малоинформативна: отмечались значительные трудности в интерпретации природы инфильтратов на прямых рентгенограммах при сочетании ОРДС и НПн. Ранние стадии ОРДС не удавалось диагностировать по прямым рентгенограммам грудной клетки, что соответствует данным других исследований [17-18, 134, 150, 185]. Следует отметить, что даже при 2 ст. ОРДС при НПн не проявлялся “классическими” рентгенологическими признаками у ряда больных и травмированных. Подобные особенности рентгенологических проявлений ОРДС при НПн также были отмечены в ряде других исследований [17-18, 134, 150, 185]. Не отмечалось также связи между характером НПн (одно- или двусторонняя) и степенью тяжести ОРДС.

2 ЭТАП ДИАГНОСТИКИ ОРДС

Индекс внесосудистой воды легких, индекс проницаемости легочных сосудов, параметры центральной гемодинамики: информативность в диагностике острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии

Второй этап диагностики ОРДС включал в себя оценку больных и травмированных по критериям НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН (2006). В результате данного диагностического этапа произошло перераспределение групп больных (рисунок 7).

Индекс внесосудистой воды легких

Подгруппа “РАК”. Результаты оценки ИВСВЛ показали, что у 13 больных группы 2 (54,1%) ИВСВЛ был вне физиологических значений ($10,2 \pm 0,48$ мл/кг), что было выше, чем у остальных больных ($7,2 \pm 1,2$ мл/кг, $p_A < 0,05$) данной группы. Наличие признаков ОЛ

у данных больных наряду с другими критериями 1 ст. ОРДС (ИО $232,0 \pm 24,0$ мм рт. ст., что ниже, чем у остальных больных НПн группы 2, $p_A < 0,05$) позволило диагностировать 1 ст. ОРДС в соответствии с критериями НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН и перераспределить их в группу 1 (ОРДС при НПн).

После перераспределения групп ИВСВЛ в группе 1 был >10 мл/кг в течение всего периода исследования, что в течение 1-3 сут исследования было выше, чем в группах 2 и 3 ($p_A < 0,05$). В 1-4 сут исследования ИВСВЛ в группе 1 оставался без динамики (>12 мл/кг). В группе 2 и 3 ИВСВЛ находился в пределах физиологических значений. ИВСВЛ в группе 2 в течение всего периода исследования оставался без динамики. Повышение ИВСВЛ выше физиологических значений в группе 3 на третьи сут исследования связано с развитием ОРДС у одного больного на фоне сепсиса (рисунок 16, табл. 19).

В группе 1 была выявлена слабая отрицательная корреляция ИО в 1 сут с ИВСВЛ в 1-2 сут ($r -0,49, -0,47, p_A < 0,05$), средняя отрицательная корреляция ИО во 2 сут с ИВСВЛ во 2-3 сут ($r -0,55, -0,56, p_A < 0,05$). Отмечались сильная и средняя положительные корреляции между ИВСВЛ по суткам исследования: ИВСВЛ в 1 сут с ИВСВЛ в 2-4 сут ($r +0,89, +0,77, +0,53, p_A < 0,05$), ИВСВЛ во 2 сут с ИВСВЛ в 3-4 сут ($r +0,88, +0,57, p_A < 0,05$), ИВСВЛ в 3 сут с ИВСВЛ в 4 сут ($r +0,70, p_A < 0,05$). Средние и сильные положительные корреляционные связи между ИВСВЛ и ИПЛС, ПДКВ в группе 1 представлены в таблице 15.

В группе 3 была выявлена сильная положительная корреляционная связь между ИВСВЛ во 2 сут и ИПЛС во 2 сут ($r +0,66, p < 0,05$), ИВСВЛ в 3 сут и ИПЛС в 3-4 сут ($r +0,83, +0,88, p < 0,05$).

В группах 1-3 не было выявлено корреляционной зависимости между ИВСВЛ и ИВГОК, ИГКДО, ЦВД, объемом внутривенной инфузии в течение всего периода исследования.

Подгруппа "ТСТ". Результаты оценки ИВСВЛ показали, что у 9 травмированных группы 2 (40,9%) ИВСВЛ был вне физиологических значений ($11,3 \pm 0,45$ мл/кг), что было выше, чем у остальных больных ($6,8 \pm 1,3$ мл/кг, $p_A < 0,05$). Наличие признаков ОЛ у данных больных наряду с другими критериями 1 ст. ОРДС (ИО $225,0 \pm 19,2$ мм рт. ст., что ниже, чем у остальных больных НПн группы 2, $p_A < 0,05$) позволило диагностировать ОРДС 1 ст. в соответствии с критериями НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН и перераспределить их в группу 1 (ОРДС при НПн).

Таблица 15.

Коэффициент корреляции между ИВСВЛ и ИПЛС, ПДКВ в группе 1 (подгруппа "РАК")

Показатели По суткам	ИВСВЛ 1 сут	ИВСВЛ 2 сут	ИВСВЛ 3 сут	ИВСВЛ 4 сут
	Значения r в процессе исследования			
ИПЛС 1 сут	+0,78*	+0,58*	+0,58*	+0,47
ИПЛС 2 сут	+0,79*	+0,78*	+0,79*	+0,56*
ИПЛС 3 сут	+0,74*	+0,70*	+0,81*	+0,69*
ИПЛС 4 сут	+0,48	+0,50	+0,52	+0,77*
ПДКВ 1 сут	+0,50*	+0,50*	+0,52*	+0,34
ПДКВ 2 сут	+0,40	+0,32	+0,55*	+0,47
ПДКВ 3 сут	+0,27	+0,51	+0,50*	+0,52
ПДКВ 4 сут	+0,46	+0,46	+0,53*	+0,38

Примечания. * $p < 0,05$ отлично от нуля.

После перераспределения групп ИВСВЛ в группе 1 был >10 мг/кг в течение всего периода исследования и был выше, чем в группе 2 во 2-3 сут исследования ($p_A < 0,05$), чем в группе 3 в течение 1-3 сут исследования ($p_A < 0,05$). В 1-4 сут исследования ИВСВЛ снижался на фоне проводимого лечения. ИВСВЛ в группе 1 в подгруппе "ТСТ" был ниже, чем в подгруппе "РАК" во 2-3 сут исследования ($p_U < 0,05$). В группе 2 и 3 ИВСВЛ находился в пределах физиологических значений. ИВСВЛ в группе 2 в течение всего периода исследования оставался без динамики. ИВСВЛ в группе 2 был выше, чем в группе 3 в 1-2-е сут исследования ($p_A < 0,05$) (рисунок 16, табл. 20).

В группе 1 была выявлена слабая отрицательная корреляция ИО в 1 сут с ИВСВЛ в 1-3 сут ($r -0,48, -0,41, p_A < 0,05$), средняя отрицательная корреляция ИО во 2 сут с ИВСВЛ во 2-3 сут ($r -0,58, -0,57, p_A < 0,05$). Отмечалась сильная положительная корреляция между ИВСВЛ в 1 сут с ИВСВЛ во 2-4 сут ($r +0,91, +0,79, +0,56, p_A < 0,05$), ИВСВЛ во 2 сут с ИВСВЛ в 4 сут ($r +0,87, p_A < 0,05$). Средние и сильные положительные корреляционные связи между ИВСВЛ и ИПЛС, ПДКВ в группе 1 представлены в таблице 16.

В группе 3 была выявлена сильная положительная корреляционная связь между ИВСВЛ во 2-3 сут и ИПЛС во 2-3 сут ($r +0,66, +0,65 p < 0,05$).

В группах 1-3 не было выявлено корреляционной зависимости между ИВСВЛ и ИВГОК, ИГКДО, ЦВД, объемом внутривенной инфузии в течение всего периода исследования.

Индекс проницаемости легочных сосудов

При анализе ИПЛС не было выявлено различий между группами в подгруппах "РАК" и "ТСТ" в течение всего периода исследования. Следует отметить, что в группе 1 обеих подгрупп ИПЛС в течение всего периода исследования находился в пределах физиологических значений и не превышал 2 усл. ед. (рисунок 16, табл. 19-20)

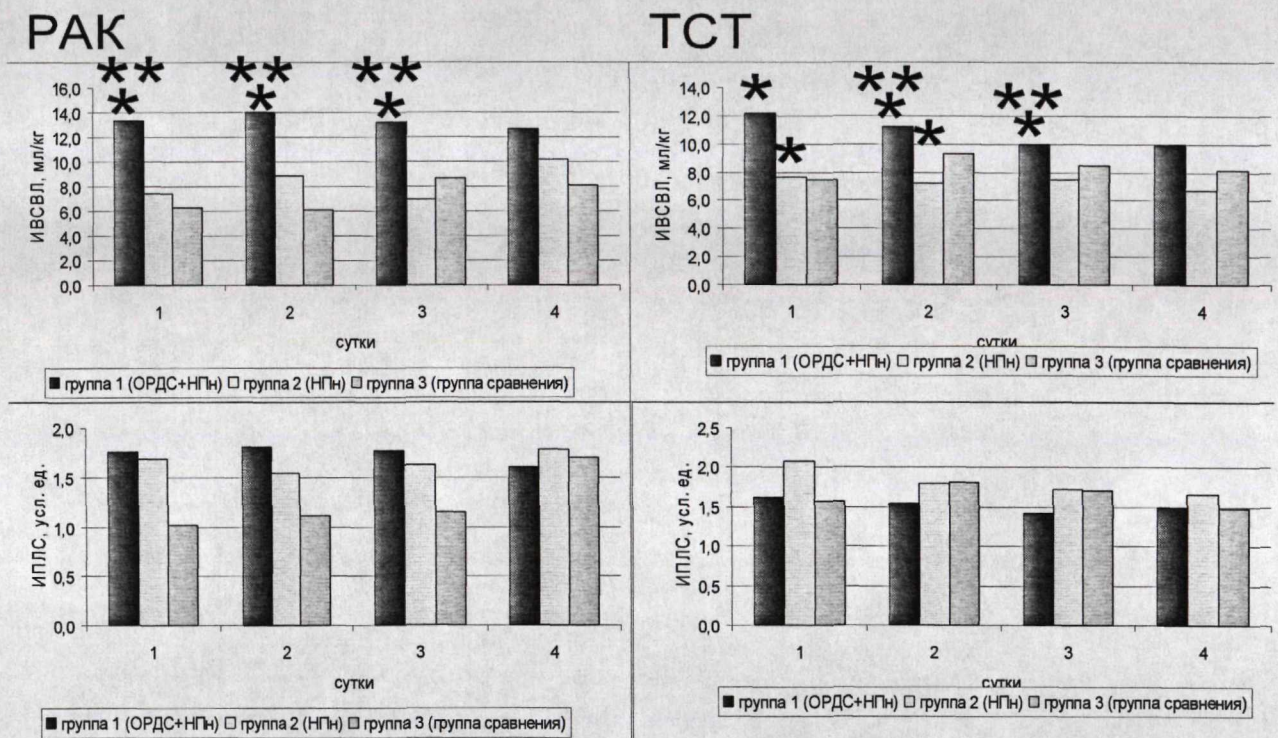
При проведении корреляционного анализа в группах 1-3 не было выявлено корреляций между ИПЛС и ИВГОК, ИГКДО, ЦВД, объемом внутривенной инфузии в течение всего периода исследования.

Таблица 16.

Коэффициент корреляции между ИВСВЛ и ИПЛС, ПДКВ в группе 1 (подгруппа "ТСТ")

Показатели По суткам	ИВСВЛ 1 сут	ИВСВЛ 2 сут	ИВСВЛ 3 сут	ИВСВЛ 4 сут
	Значения r в процессе исследования			
ИПЛС 1 сут	+0,79*	+0,68*	+0,61*	+0,46
ИПЛС 2 сут	+0,80*	+0,78*	+0,79*	+0,66*
ИПЛС 3 сут	+0,75*	+0,70*	+0,82*	+0,69*
ИПЛС 4 сут	+0,51	+0,53	+0,61	+0,77*
ПДКВ 1 сут	+0,51*	+0,50*	+0,51*	+0,65
ПДКВ 2 сут	+0,56*	+0,60*	+0,53*	+0,54
ПДКВ 3 сут	+0,55*	+0,47	+0,52*	+0,48
ПДКВ 4 сут	+0,44	+0,53	+0,50*	+0,54

Примечания. * $p < 0,05$ отлично от нуля.



- * * достоверность различий по сравнению с группой 2 (Newman-Keuls test, $p < 0,05$)
- * достоверность различий по сравнению с группой 3 (Newman-Keuls test, $p < 0,05$)

Рис. 16. Динамика ИБСВЛ и ИПЛС у больных подгруппы “РАК” и травмированных подгруппы “ТСТ”.

Параметры центральной гемодинамики

Подгруппа “РАК”. При анализе СИ, ЧСС, АДср, ЦВД, ИВГОК, ИГКДО не было выявлено различий между группами и в динамике. СИ в группе 1 был зарегистрирован у верхнего предела физиологических значений. ЧСС в группе 1 превышала физиологические значения (90-100/мин). АДср, ЦВД, иОПСС в группах были в пределах физиологических значений в течение всего периода исследования. иОПСС в группе 1 был ниже, чем в группе 2 во 2-е сут исследования; чем в группе 3 в 3-4-е сут исследования ($p < 0,05$). ИВГОК и ИГКДО в группе 1 незначительно превышали физиологические значения в течение всего периода исследования (рисунки 17-19, табл. 19).

При проведении корреляционного анализа в группе 1 была выявлена средняя положительная корреляция между СИ и ИВГОК в 1 сут ($r +0,57$, $p_A < 0,05$), ИГКДО в 1 сут ($r +0,52$, $p_A < 0,05$); средняя и сильная отрицательные корреляции между СИ в 1-4 сут и ИОПСС в 1-4 сут ($r -0,73$, $-0,68$, $-0,51$, $-0,71$, $p_A < 0,05$); сильная положительная корреляция между ИВГОК в 1-4 сут и ИГКДО в 1-4 сут ($r +0,97$, $+0,94$, $+0,93$, $+0,86$, $p_A < 0,05$). Данные корреляционные закономерности объяснимы с позиций общих законов физиологии центральной гемодинамики а также методик расчета объемных параметров центральной гемодинамики.

Подгруппа “ТСТ”. При анализе СИ, ЧСС, АДср, ЦВД, ИВГОК, ИГКДО не было выявлено различий между группами и в динамике. СИ в группе 1 был у верхнего предела физиологических значений. ЧСС в группе 1 превышала физиологические значения (90-100/мин). АДср, ЦВД, и ОПСС в группах были в пределах физиологических значений в течение всего периода исследования. Отмечалось постепенное нарастание ЦВД в группе 1 в течение 1-4 сут исследования, что связано, вероятно, с коррекцией гиповолемии в процессе лечения. ИВГОК и ИГКДО в группе 1 не выходили за пределы физиологических значений в течение всего периода исследования. ИВГОК в группе 1 и группе 2 был в 1, 3, 4 сут исследования ниже, чем ИВГОК в соответствующих группах подгруппы “РАК” ($p_U < 0,05$). ИГКДО в группе 1 был ниже, чем ИГКДО в соответствующих группах подгруппы “РАК” в 1-е и 4-е сут исследования ($p_U < 0,05$). ИГКДО в группе 2 был ниже, чем ИГКДО в соответствующих группах подгруппы “РАК” в 1-е и 2-е сут исследования ($p_U < 0,05$) (рисунки 17-19, табл. 20).

При проведении корреляционного анализа в группе 1 были выявлены средние положительные корреляции между СИ и ИВГОК в 1-2 сут ($r +0,57, +0,58, p_A < 0,05$), ИГКДО в 1 сут ($r +0,62, p_A < 0,05$); средняя и сильная отрицательные корреляции между СИ в 1-4 сут и ИОПСС в 1-4 сут ($r -0,75, -0,70, -0,52, -0,74, p_A < 0,05$); сильная положительная корреляция между ИВГОК в 1-4 сут и ИГКДО в 1-4 сут ($r +0,99 +0,98, +0,94, +0,87, p_A < 0,05$). В группе 2 была выявлена сильная положительная корреляция между ИВГОК в 1-2 сут и ИГКДО в 1-2 сут ($r +0,97, +0,78, p < 0,05$). Данные корреляционные закономерности объяснимы с позиций общих законов физиологии центральной гемодинамики, а также методик расчета объемных параметров центральной гемодинамики.

Обсуждение полученных результатов

Некардиогенный ОЛ – ключевой элемент патогенеза и важный диагностический признак ОРДС. Повышение ИВСВЛ >10 мл/кг сопровождается более чем 60% летальностью. *Eisenderg P.* и соавт. (1987) показали, что измерение ВСВЛ наряду с лечебными мероприятиями, направленными на ее снижение, ускоряют разрешение ОЛ и улучшают исход заболевания. Снижение ИВСВЛ менее 7,5 мл/кг приводит к достоверному росту ИО. При ИВСВЛ >15 мл/кг летальность составляет 65%, при ИВСВЛ <10 мл/кг – 33%. Увеличение ВСВЛ >16 мл/кг имеет 100% специфичность и 86% чувствительность в отношении прогнозирования летального исхода. У больных с 2 ст. ОРДС, выявленных на первом этапе диагностики ОРДС, ИВСВЛ была значительно выше физиологических значений. Накопление ИВСВЛ вызывает нарушение оксигенации, что

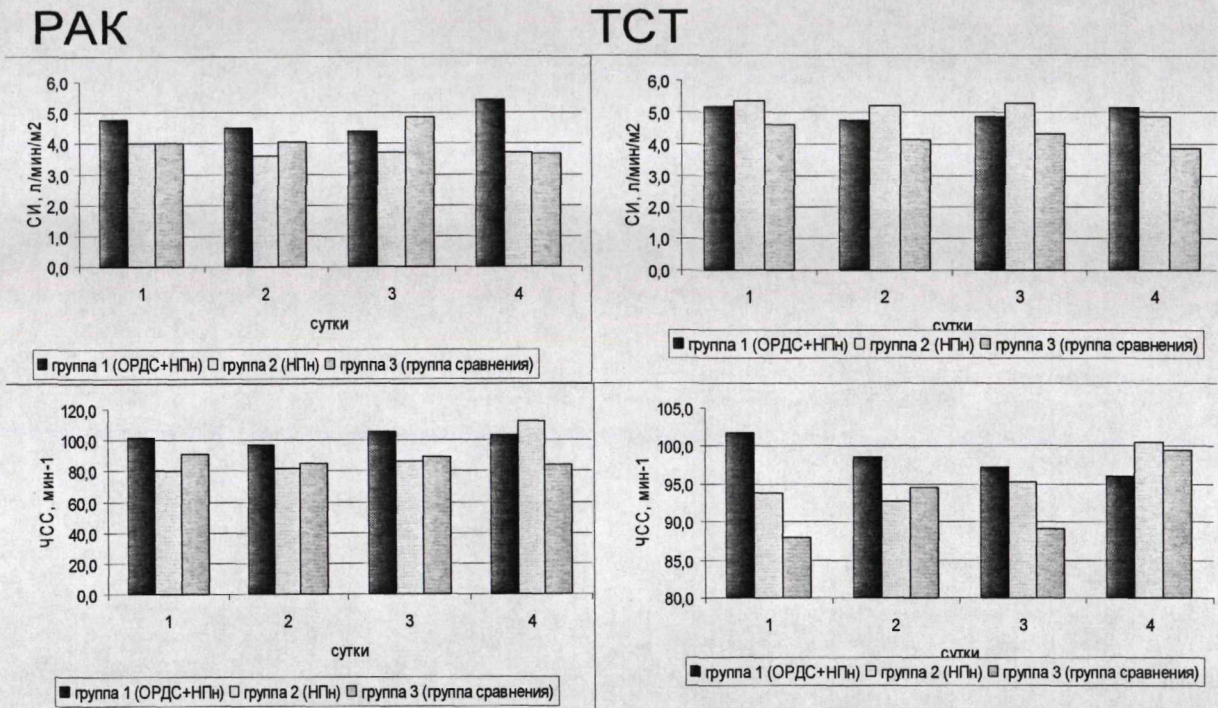
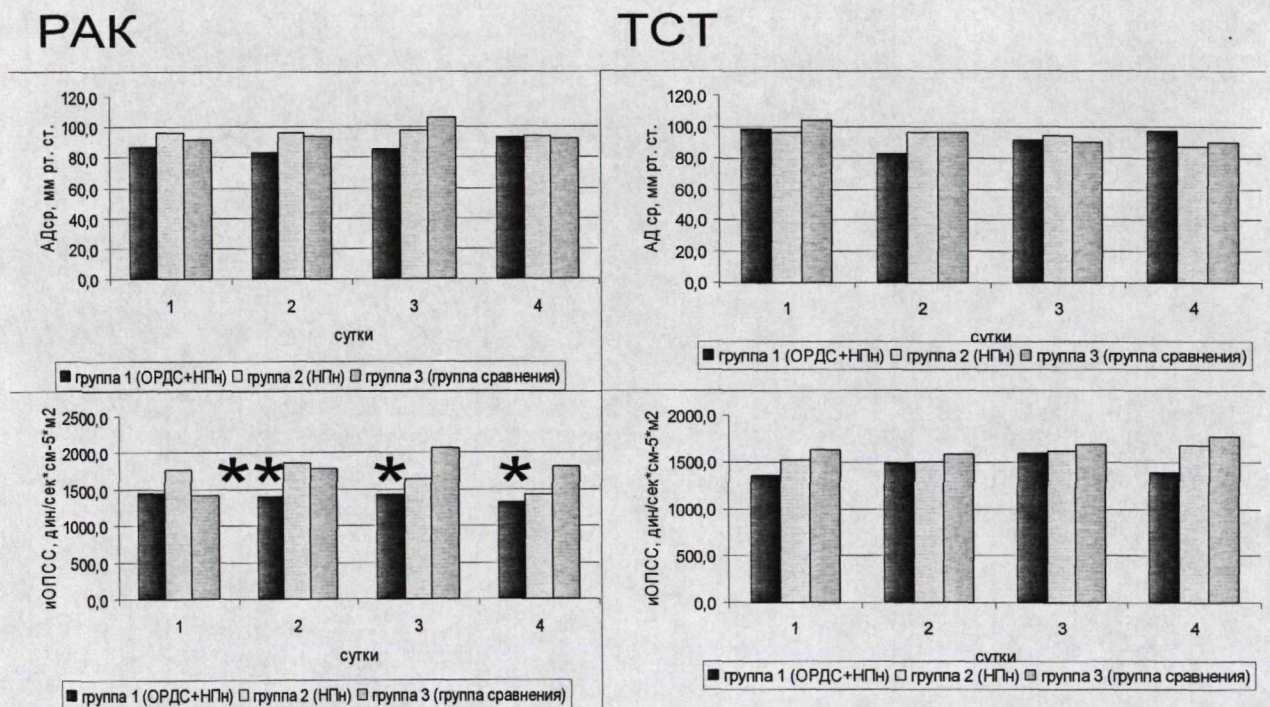


Рис. 17. Динамика сердечного индекса и частоты сердечных сокращений, у больных подгруппы “РАК” и травмированных подгруппы “ТСТ”.



- * * достоверность различий по сравнению с группой 2 (Newman-Keuls test, $p < 0,05$)
- * достоверность различий по сравнению с группой 3 (Newman-Keuls test, $p < 0,05$)

Рис. 18. Динамика среднего артериального давления и индекса общего периферического сосудистого сопротивления у больных подгруппы “РАК” и травмированных подгруппы “ТСТ”.

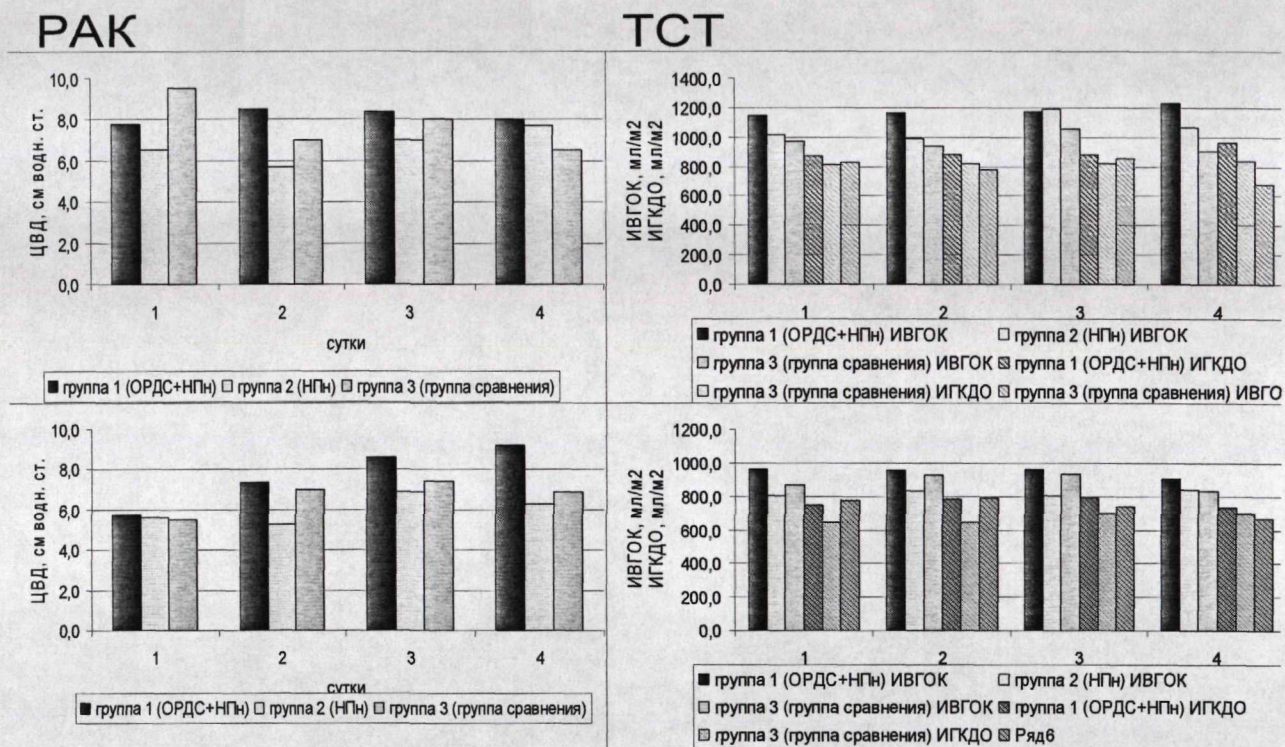


Рис. 19. Динамика центрального венозного давления, ИВГОК и ИГКДО у больных подгруппы “РАК” и травмированных подгруппы “ТСТ”.

было доказано сильными отрицательными корреляционными связями между ИО и ИВСВЛ в группах больных и травмированных [144-154].

Измерение ИВСВЛ позволило выявить ряд больных и травмированных, у которых стандартные диагностические критерии ОРДС (шкала Murgau и критерии АЕСК) не выявили 1 ст. ОРДС на фоне НПн. Патогенез неосложненной НПн не связан с развитием ОЛ. Отек легких и накопление ВСВЛ – осложнение НПн [4, 13, 78, 17-18].

У 54,1% больных группы 2 подгруппы “РАК” и 40,9% травмированных группы 2 подгруппы “ТСТ” было выявлено повышение ИВСВЛ за пределы физиологических значений, т.е. отек легких. У данных больных и травмированных отмечалось снижение ИО менее 300 мм рт. ст. и другие признаки 1 ст. ОРДС в соответствии с критериями НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН. Полученные данные позволили диагностировать у данных больных и травмированных 1 ст. ОРДС на фоне НПн в соответствии с критериями НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН.

Следует отметить, что повышение ИВСВЛ может быть связано со многими факторами, не имеющими отношение к некардиогенному ОЛ: кардиогенный ОЛ; избыточная/слишком быстрая внутривенная инфузия; гипопроотеинемия. Термодилуционные методы измерения несколько завышают ИВСВЛ. Нарушения

перфузии участков легких в очагах НПи значительно нарушают распределение термального индикатора. В нашем исследовании мы проводили индексирование ВСВЛ на реальную массу тела, что менее точно по сравнению с индексированием на идеальную массу тела [138, 145-146].

В исследовании были исключены кардиогенные причины ОЛ. Кроме того, ЦВД и показатели объемной преднагрузки были в пределах физиологических значений и не коррелировали с ИВСВЛ. Отсутствие кардиогенных причин ОЛ, а также корреляций с объемом внутривенной инфузии и уровнем общего белка плазмы крови доказывает некардиогенную природу ОЛ в группе 1. Отсутствие корреляционной зависимости ИВСВЛ с легочным шунтом показывает, что влияние шунтирования крови на уровень ИВСВЛ было незначительным.

Оценка ИВСВЛ в динамике позволила осуществлять мониторинг состояния больных и корректировать лечение: ОРДС при НПи сопровождается признаками ОЛ в течение как минимум 4 сут. Прогрессирование 1 ст. ОРДС в ОРДС 2-3 ст. в процессе исследования было отмечено у 3 больных (15,8%) подгруппы “РАК” и 3 травмированных (23,1%) подгруппы “ТСТ”. У всех из них прогрессирование ОРДС происходило в рамках нарастания полиорганной недостаточности и завершилось летальным исходом. Достоверных изменений ИО, легочного шунта или ИВСВЛ при развитии ОРДС 2 ст. выявлено не было.

Не было выявлено различий по ИВСВЛ между больными и травмированными с 1 ст. и 2 ст. ОРДС. Таким образом, ИВСВЛ не позволяет дифференцировать стадии ОРДС.

Оценка проницаемости легочных сосудов – потенциальный “золотой стандарт” диагностики ОРДС [17-18, 138, 179-180], который в недостаточной степени используется в клинической практике. Наше исследование показало, что оценка ИПЛС по методике транспульмональной термодилуции неинформативна: ИПЛС находился в пределах физиологических значений и не различался между группами больных и травмированных; достоверной динамики ИПЛС по суткам выявлено не было. Подобная закономерность была отмечена и другими исследователями [45, 78, 138] и объяснялась синхронным нарастанием ВСВЛ и кровотока (легочного объема крови) в очаге воспаления. Наличие корреляционных связей между ИВСВЛ и ИПЛС связано, вероятно, с методикой расчета ИПЛС.

Оценка параметров центральной гемодинамики играет важную роль в лечении больных в критических состояниях и влияет на исход [110-111, 138]. Однако трудно предположить, что параметры центральной гемодинамики будут информативны в диагностике ОРДС при НПи. В данной клинической ситуации полезными могли бы быть

параметры легочной гемодинамики, но их измерение не входило в задачи нашего исследования. Измерение параметров центральной гемодинамики использовалось в мониторинге и коррекции терапии больных и травмированных. Показатели центральной гемодинамики в группах были типичны для СВР. Различия между группами больных по иОПСС связаны, вероятно, с большей выраженностью СВР в группе 1 на фоне ОРДС и основной патологии.

IV. Лечение и исходы больных и травмированных с острым респираторным дистресс-синдромом при нозокомиальной пневмонии.

Диагностика ранних, обратимых стадий ОРДС при НПн у больных и пострадавших с ТСТ дала возможность начать своевременное лечение ОРДС. Были использованы следующие методики лечения (табл. 17).

Динамический мониторинг и лечение больных и пострадавших с ТСТ позволили избежать прогрессирования 1 ст. ОРДС в ОРДС 2-3 ст. у 10 (76,9%) больных подгруппы “РАК” и 8 (72,7%) травмированных подгруппы “ТСТ”.

Для оценки влияния лечения на продолжительность ИВЛ и пребывания в отделении реаниматологии было проведено сравнение больных и травмированных, включенных в исследование *ретроспективно* (диагностика 1 ст. ОРДС при НПн не проводилась, несмотря на наличие данных транспульмональной термодилуции) и *проспективно* (диагностика и лечение 1 ст. ОРДС проводились).

В подгруппе “РАК” продолжительность ИВЛ ($n=9$, $21,3\pm 3,8$ сут) и пребывания в отделении реаниматологии ($34,6\pm 7,5$ сут) в ретроспективной группе были выше, чем в проспективной группе ($n=10$, $12,5\pm 2,2$ сут; $15,5\pm 2,6$ сут, $p_A < 0,05$).

В подгруппе “ТСТ” продолжительность ИВЛ ($n=7$, $18,4\pm 5,2$ сут) и пребывания в отделении реаниматологии ($30,5\pm 2,6$ сут) в ретроспективной группе были выше, чем в проспективной группе ($n=8$, $10,1\pm 2,1$ сут; $16,2\pm 2,4$ сут, $p_A < 0,05$). Летальность в группах больных и травмированных (21,0% в подгруппе “РАК”, 26,7% в подгруппе “ТСТ”), у которых осуществлялись диагностика и лечение ранних, обратимых стадий ОРДС, была сопоставима с описанными в доступной нам литературе результатами в аналогичных категориях больных и травмированных.

Методики лечения ОРДС при НПн в подгруппах “РАК” и “ТСТ”

Подгруппы	Подгруппа “РАК”		Подгруппа “ТСТ”	
	1 ст. ОРДС n (%)	2 ст. ОРДС n (%)	1 ст. ОРДС n (%)	2 ст. ОРДС n (%)
“Безопасная” ИВЛ	13 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	4 (100%)
“Открытие альвеол”	13 (100%)	4 (66,7%)	11 (100%)	2 (50,0%)
Кортикостероиды	9 (69,2%)	1 (16,7%)	8 (72,7%)	—
N-ацетилцистеин	8 (61,5%)	3 (75,0%)	7 (63,4%)	1 (25,0%)
Ограничение инфузионной терапии	13 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	4 (100%)
Альбумин + фуросемид	5 (38,5%)	1 (16,7%)	5 (45,5%)	1 (25,0%)
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	—	—	—	1 (25,0%)

Примечания. “Безопасная” ИВЛ проводилась в соответствии с общепринятой концепцией [15]. “Открытие альвеол” осуществлялось по методике 40/40 или по пошаговой методике 4-5 р/сут. Кортикостероиды использовались в виде коротких курсов в течение первых 24-48 ч. ОРДС (метилпреднизолон, 30 мг/кг/сут в/в болюсно). N-ацетилцистеин, 300 мг в/в 2 р/сут. Альбумин – 200-400 мл 20% раствора, в/в инфузия в течение 24 ч. Фуросемид – 50-100 мг в/в в течение 24 ч.

Таким образом, диагностика ранних, обратимых стадий ОРДС при НПн у больных и травмированных в критических состояниях позволила улучшить результаты лечения: снизить продолжительность ИВЛ и пребывания в отделении реаниматологии, а также добиться уровней летальности, сопоставимых с описанными в доступной нам литературе.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1

Пострадавший Г., 35 лет, 24.01.2008 поступил в отделение реаниматологии для больных с гнойно-септическими осложнениями ФГУ “Главный Военный Клинический Госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко” Минобороны РФ в крайне тяжелом состоянии с диагнозом: “Тяжелая сочетанная травма: закрытая травма живота и конечностей. Закрытая травма живота с повреждением внутренних органов: отрыв брыжейки подвздошной, восходящей ободочной, сигмовидной кишки, продолжающиеся

внутрибрюшное кровотечение от 18.01.2008. Травматический шок I ст. от 18.01.2008. Операция - Лапаротомия, резекция подвздошной, восходящей ободочной, сигмовидной кишки, шлеостомия, сигмостомия, дренирование и тампонирование брюшной полости (18.01.2008). Закрытый перелом средней трети диафиза левой плечевой кости, нижней трети левого предплечья, правого предплечья со смещением, нижней трети правой голени со смещением. Посттравматический реактивный панкреатит”.

Из анамнеза известно, что травму получил 18.01.2008 в результате дорожно-транспортного происшествия (мотоциклист). Был доставлен в отделение реаниматологии военного госпиталя Х. Исходно – состояние тяжелое, дезориентирован, неадекватен. Был проведен диагностический поиск, необходимые хирургические вмешательства, начата интенсивная терапия ТСТ. На фоне проводимой интенсивной терапии – стабилизация состояния.

21.01.2008 была отмечена отрицательная динамика в виде нарастания лихорадки до 39⁰С, появления слизисто-гнойной мокроты при санации трахеобронхиального дерева, аускультативно – ослабление дыхания слева в нижних отделах и влажные хрипы там же; лейкоциты крови 9,6*10⁶/мкл. Рентгенография органов грудной клетки на данном этапе выполнена не была. Была произведена смена антибактериальной терапии на цефтриаксон 3 г/сут в/в.

Проводимая терапия – без эффекта. Отмечалось ухудшение состояние до тяжелого, нарастание признаков острой дыхательной недостаточности, лихорадки до 39,9⁰С, лейкоцитоза до 11,1*10⁶/мкл, появились признаки гипоксической энцефалопатии. Рентгенологически (24.01.2008) – нарастание инфильтрации легочной ткани, тотальное высокоинтенсивное затемнение справа; слева – инфильтрация высокой интенсивности в проекции S6, средней интенсивности – в проекции S1-3; корни легких не дифференцируются (рисунок 20). В связи нарастанием тяжести состояния пострадавший Г. был переведен в отделение реаниматологии для больных с гнойно-септическими осложнениями ФГУ “Главный Военный Клинический Госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко” Минобороны РФ 24.01.2008.

При поступлении (24.01.2008) – состояние крайне тяжелое, признаки гипоксической энцефалопатии, лихорадка до 39,9⁰С, острая дыхательная недостаточность 3 ст. (аускультативно дыхание жесткое, резко ослаблено с двух сторон, диффузные проводные хрипы, декомпенсированный респираторный ацидоз, SpO₂ 80% на фоне вспомогательной вентиляции в режиме SIMV(VC)PS (дыхательный объем 500 мл, частота дыханий 12/мин, FiO₂ 100%, ПДКВ 10 см водн. ст., поддержка давлением 8 см водн. ст.). Из трахеобронхиального дерева санировались значительные количества слизисто-гнойной

мокроты. Гемодинамика со склонностью к гипотонии (ЧСС 120/мин, АД 90/60 мм рт. ст.); живот без особенностей, диурез сохранен. При оценке по шкале Murray – 3,5 балла, CPIS – 10 баллов, APACHE II 20 баллов.

В отделении реаниматологии для больных с гнойно-септическими осложнениями была продолжена вспомогательная вентиляция в режиме SIMV(VC)-PS (дыхательный объем 600 мл, частота дыханий 16/мин, FiO₂ 100%, ПДКВ 12 см водн. ст., поддержка давлением 12 см водн. ст.). Была начата антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия (меронем 1 г 3 р/сут, ванкомицин 1 г/сут), симптоматическая терапия, продолжена интенсивная терапия ТСТ. Была выполнена санационная фибробронхоскопия (24.01.2008) – катаральный эндобронхит 2 ст. интенсивности воспаления, был произведен забор БАЛЖ для микробиологического исследования.

Таким образом, на данном этапе клинического обследования у пострадавшего Г. была диагностирована нозокомиальная двусторонняя тотальная справа, субтотальная слева пневмония, острая дыхательная недостаточность 3 ст. Генез НПн – вентилятор-индуцированный, аспирационный (?). Диагноз ОРДС в данной ситуации был под вопросом в связи с невозможностью дифференцировать на прямых рентгенограммах грудной клетки пневмоническую инфильтрацию от изменений, вызванных ОРДС (рисунок 20).

Проводимая 24-26.01.2008 терапия – без эффекта. Сохранялась стойкая лихорадка, лейкоцитоз; резистентная к ИВЛ острая дыхательная недостаточность (декомпенсированный респираторный ацидоз, ИО 110 мм рт. ст. при FiO₂ 100% и ПДКВ 12 см водн. ст., легочный шунт >20%), снижение статического комплайенса легких <30 мл/см водн. ст (рисунок 21). По данным рентгенографии легких (26.01.2008) – без динамики (рисунок 20). По результатам микробиологического исследования БАЛЖ – полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* в титре 3*10⁷/мл, *Pseudomonas aeruginosa* в титре 3*10⁷/мл. Была произведена коррекция антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью возбудителя (меронем 1 г 3 р/сут, амикацин 1,5 г/сут).

С целью дифференциальной диагностики острой дыхательной недостаточности и проведения динамического мониторинга ИВСВЛ, ИПЛС и параметров центральной гемодинамики 26.01.2008 был начат мониторинг по технологии PiCCOPlus. По данным транспульмональной термодилуции был зарегистрирован выраженный некардиогенный ОЛ (ИВСВЛ 17.3 мл/кг при ИПЛС 2.2 усл. ед.), параметры центральной гемодинамики и волемической преднагрузки были в пределах физиологических значений (рисунок 22).

Таким образом, оценка ИВСВЛ дала возможность диагностировать у пострадавшего Г. 2 ст. ОРДС с помощью критериев НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН.

Диагностика ОРДС позволила начать специфическую терапию: протективную вспомогательную вентиляцию в режиме ViLEVEL, маневры “открытие альвеол” в режиме 40/40 3-4 раза в сут, терапию метилпреднизолоном 30 мг/кг/сут в течение 2 сут. Учитывая рефрактерный характер острой дыхательной недостаточности у пострадавшего Г. (нарастание признаков некардиогенного ОЛ, снижение ИО, нарастание легочного шунта), 28-29.01.2008 был проведен сеанс экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). ЭКМО была проведена на аппарате Nospal, с кровотоком 50 мл/мин, дозированной гепаринизацией под контролем АЧТВ, потоком кислорода 8 л/мин. На фоне ЭКМО отмечалось значительное повышение PaO₂ (с 25 мм рт. ст. до 140 мм рт. ст в течение 4 ч), рост ИО с 30 мм рт. ст. до 265 мм рт. ст., снижение ИВСВЛ с 24 мл/кг до 20 мл/кг (рисунки 21-22).

В дальнейшем отмечалась стабилизация состояния пострадавшего: снижение баллов по шкале Murray и CPIS, повышение и стабилизация ИО на уровне >250 мм рт. ст., снижение и стабилизация ИВСВЛ на уровне 10 мл/кг, снижение легочного шунта, лихорадки и лейкоцитоза, прирост статического комплайенса легких. PiCCO-мониторинг был прекращен 01.02.2008 (рисунки 21-22).

По данным рентгенографии легких от 02.02.2008 – положительная динамика, усиление легочного рисунка, двусторонние затемнения легочных полей в нижних отделах легких (рисунок 20). 05.02.2008 больному Г. была выполнена КТ легких (рисунок 23): полисегментарная двусторонняя пневмония, более выраженные изменения в правом легком (S1,2,6,10), слева S1,10; корни легких структурны, плевральные полости свободны, просвет трахеи и главных бронхов сохранен; признаков ОРДС нет. Пострадавшему Г. было продолжено лечение НПн в условиях отделения реаниматологии. Отмечалась положительная динамика.

12.02.2008 пострадавший Г. был переведен на самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку, сохранялись явления умеренной постгипоксической энцефалопатии, которые разрешились на фоне проводимого лечения. 18.02.2008 пострадавший Г. был деканюлирован и через сутки переведен в терапевтическое отделение для продолжения лечения. Пострадавший Г. провел в отделении реаниматологии 26 сут.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует развитие 2 ст. ОРДС на фоне тяжелой НПн. Данная НПн развилась в посттравматическом периоде и носила

характер вентилятор-ассоциированной. Анамнестические данные позволяют утверждать, что НПн осложнилась ОРДС в 1-2 сут. Важным элементом патогенеза ОРДС у данного пострадавшего является повреждающее действие факторов патогенности ассоциации полирезистентных возбудителей. Стандартные методы диагностики ОРДС (шкала Murray, критерии АЕСК) не позволили диагностировать ОРДС у данного пострадавшего вследствие низкой чувствительности рентгенологического критерия на фоне двусторонней пневмонической инфильтрации. Оценка ИВСВЛ позволила диагностировать некардиогенный ОЛ, что в комплексе с другими признаками (оценка по шкале Murray, снижение ИО, нарастание легочного шунта, снижение статического комплайенса легких, рентгенологические признаки) свидетельствовало о наличии у больного 2 ст. ОРДС на фоне НПн. Диагностика ОРДС позволила начать специфическую терапию ОРДС, что привело к его быстрому разрешению и купированию явлений острой дыхательной недостаточности. Лечение НПн закономерно потребовало значительно больше времени, но было успешным.

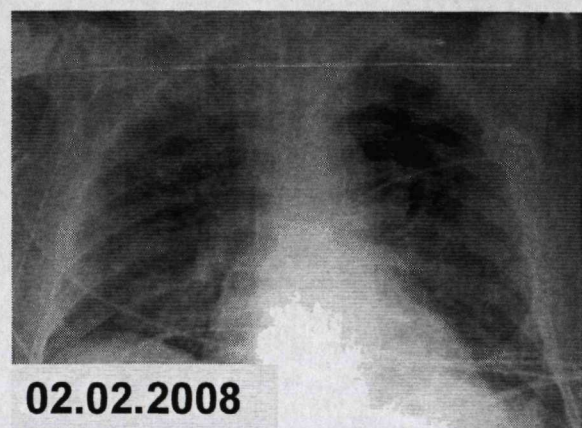
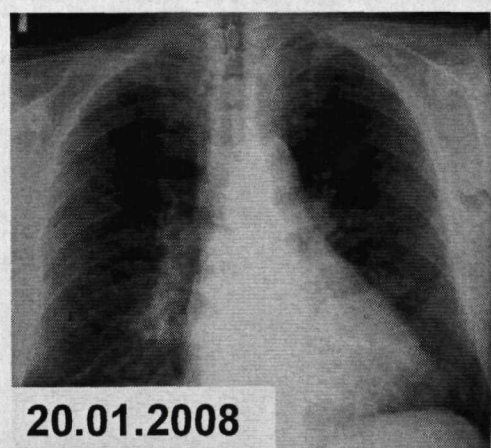


Рис. 20 Динамика рентгенологических изменений.

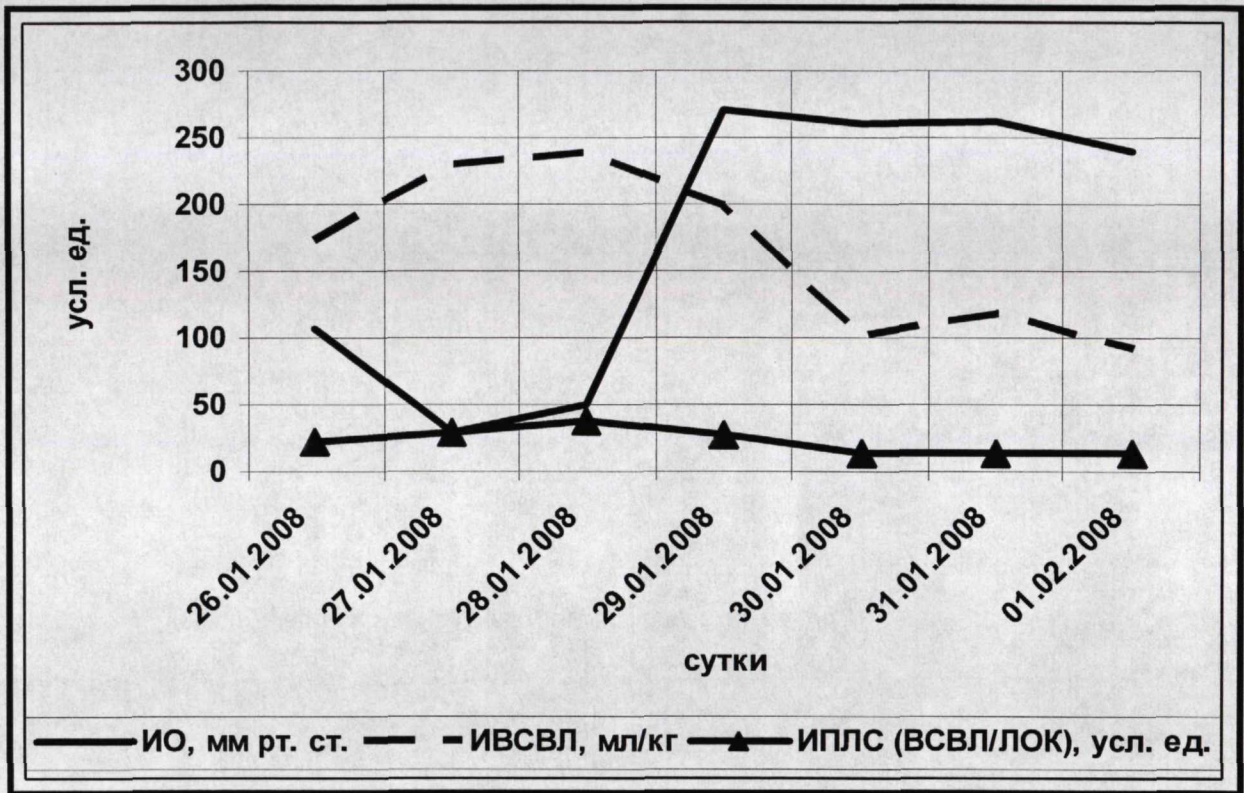


Рис. 21. Динамика ИО, ИБСВЛ, ИПЛС по суткам исследования.

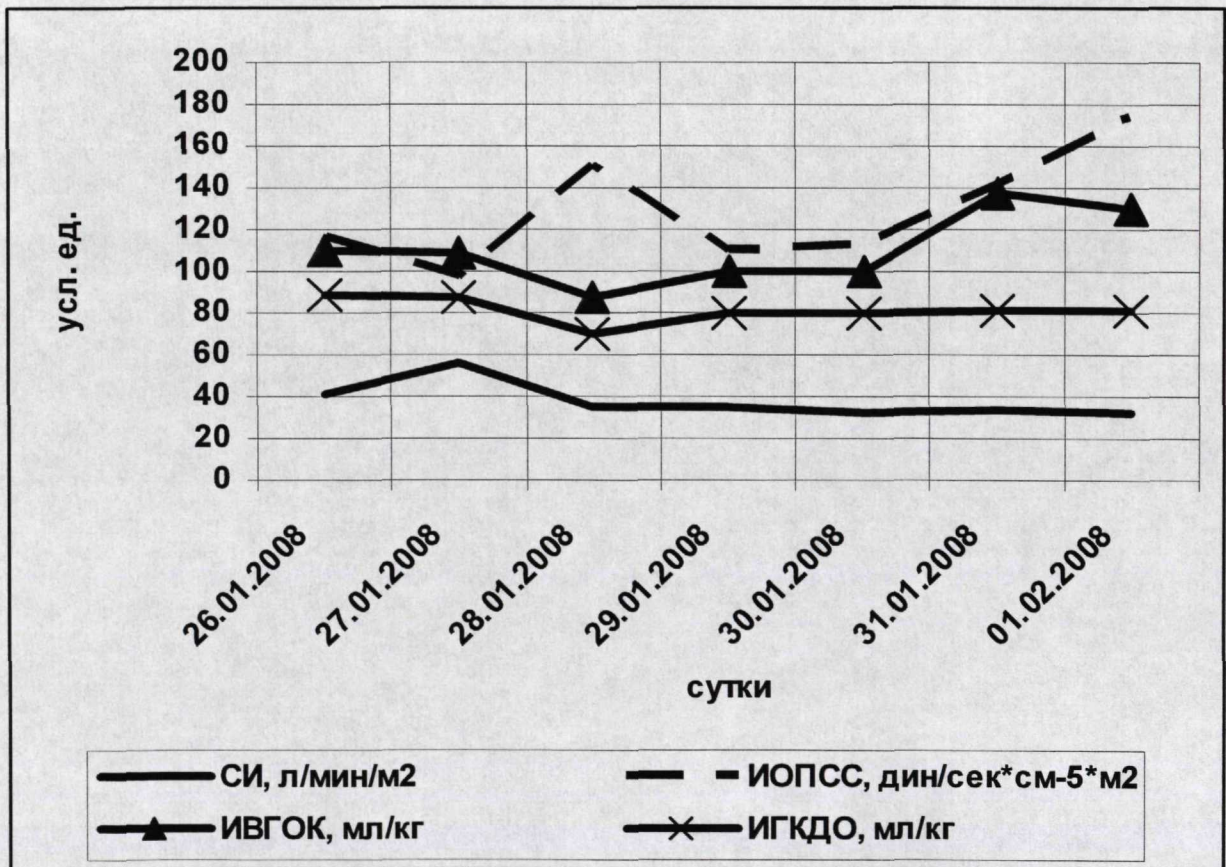


Рис. 22. Динамика СИ, ИВГОК, ИГҚДО, иОПСС по суткам исследования.

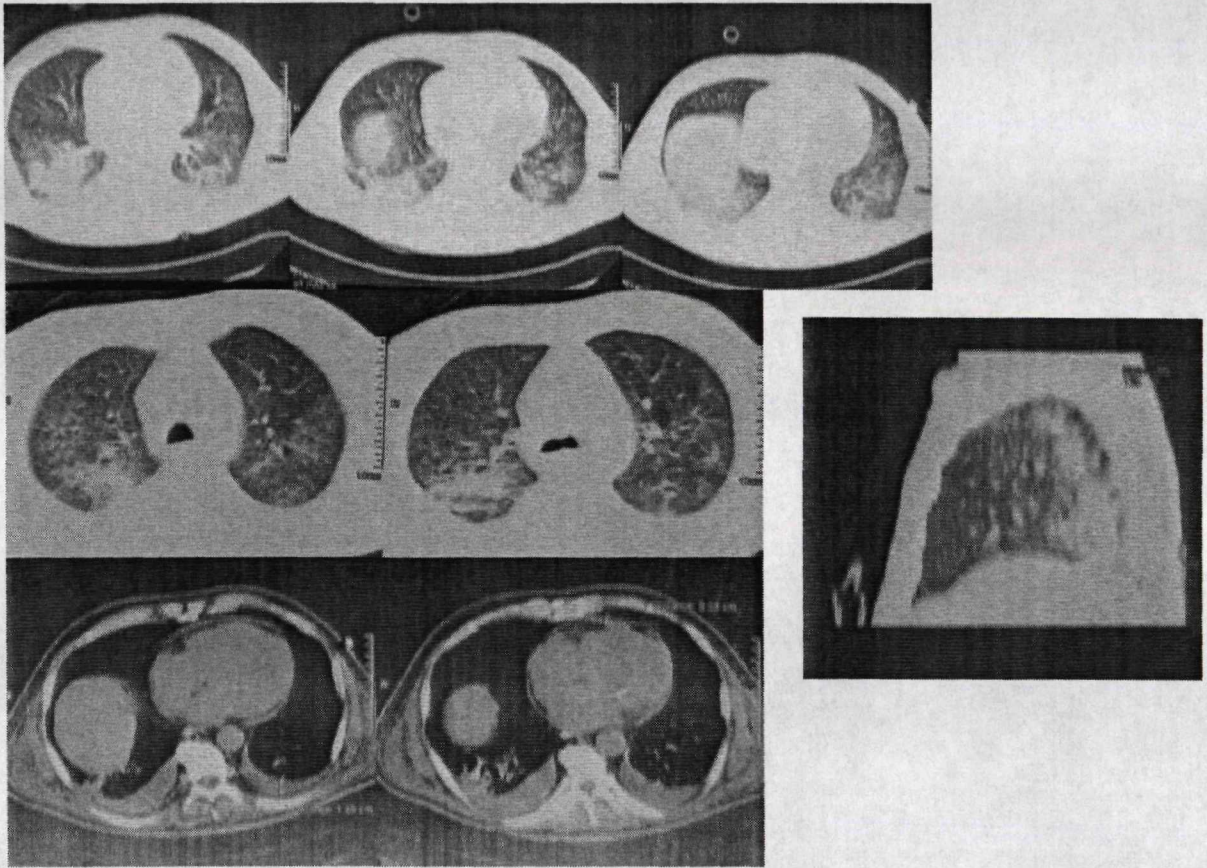


Рис. 23. Компьютерная томография легких, 05.02.2008.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №2

У больного С., 64 лет, с середины декабря 2008 г. появились желтушность кожи и склер, тяжесть в правом подреберье, потемнение мочи, ахолия, кожный зуд, тошнота, слабость, потеря веса. 03.01.2009 в связи с ухудшением состояния обратился в лечебно-диагностический центр Минобороны РФ, откуда с диагнозом опухоли головки поджелудочной железы, механической желтухи 05.01.2009 был госпитализирован в отделение реаниматологии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 05.01.2009 было выполнено чрезкожное чреспеченочное дренирование левого печеночного протока под контролем ультразвука по поводу механической желтухи. 09.01.2009 были отмечены косвенные признаки миграции дренажа и развития желчного перитонита. Была выполнена экстренная операция - лапаротомия, холецистэктомия, ревизия желчных протоков, наружное дренирование общего желчного протока по Керу, санация и дренирование брюшной полости, назогастроинтестинальное дренирование. 16.01.2009 больной был переведен из реанимационного в коечное отделение для продолжения лечения. 06.02.2009 – выписан домой для реабилитационного лечения с последующей госпитализацией для оперативного лечения.

09.03.2009 был госпитализирован в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко для планового оперативного лечения (гастропанкреатодуоденальной резекции по поводу опухоли терминального отдела холедоха). 14.04.2009 была выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция со стандартной лимфодиссекцией. Интраоперационная кровопотеря 1200 мл. Больной был переведен в отделение общей реаниматологии, где проводилась интенсивная терапия в послеоперационном периоде. 15.04.2009 была диагностирована нозокомиальная (вентилятор-ассоциированная) пневмония (рисунок 24), была начата антибактериальная терапия.

19.04.2009 в 14.00 развилась клиническая картина внутрибрюшного кровотечения и геморрагического шока III ст. (одышка, АД 50/30 мм рт. ст., ЧСС 130-140/мин, ЦВД отрицательное, одномоментное поступление 2500 мл алой крови со свертками по дренажам). Немедленно была начата ИВЛ, интенсивная инфузионная и трансфузионная терапия, инотропная и вазопрессорная поддержка (мезатон 1 мкг/кг/мин, адреналин 0,1 мкг/кг/мин). Больной был экстренно транспортирован в операционную, где с 14.30 до 17.50 было выполнено экстренное оперативное вмешательство по остановке кровотечения. Интраоперационно: дефект в общей печеночной артерии до 2 мм, некроз участка печеночной артерии, 1500 мл свежей крови со свертками в брюшной полости.

Было выполнено наложение анастомоза между собственной печеночной артерией и общей печеночной артерией по типу конец в конец. Интраоперационная кровопотеря 2500 мл.

После операции больной был доставлен в отделение общей реаниматологии. В дальнейшем (19.04-27.04.2009) состояние оставалось крайне тяжелым на фоне развития абдоминального сепсиса и прогрессирования дыхательной недостаточности. Отмечались гипертермия до 38,0 °С; энцефалопатия, требовавшая седации; острая дыхательная недостаточность (ИО 210 мм рт. ст., вспомогательная вентиляция в режиме SIMV(VC)-PS (дыхательный объем 550 мл, частота дыханий 14/мин, FiO₂ 100%, ПДКВ 14 см водн. ст., поддержка давлением 12 см водн. ст.); ЧСС 110/мин, АД 120/55 мм рт. ст., проводилась инотропная поддержка (дофамин 10 мкг/кг/мин). Рентгенологически – нарастание степени инфильтрации легочной ткани (рисунок 25). Больной был переведен в отделение реаниматологии для больных с гнойно-септическими осложнениями.

С целью дифференциальной диагностики острой дыхательной недостаточности и динамической оценки ИВСВЛ, ИПЛС и параметров центральной гемодинамики 26.04.2009 был начат мониторинг по технологии PiCCOPlus. По данным транспульмональной термодилуции был зарегистрирован выраженный некардиогенный ОЛ (ИВСВЛ 20 мл/кг), гипердинамический тип кровообращения (табл. 18). Признаков недостаточности ЛЖ у больного не было выявлено.

Таким образом, оценка ИВСВЛ в комплексе с другими диагностическими признаками, включенными в критерии НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН, дала возможность диагностировать у пострадавшего Г. 1 ст. ОРДС на фоне нозокомиальной пневмонии. Индекс проницаемости легочных сосудов был неинформативен в оценке состояния данного больного.

27.04.2009 была выполнена программная релапаротомия с санацией и дренированием брюшной полости. Интраоперационно: серозно-фибринозный перитонит.

28.04.2009 в 02.35 отмечено одномоментное выделение 1500 мл свежей крови по печеночному дренажу. С 03:10 до 04:40 28.04.2009 была произведена экстренная релапаротомия. Интраоперационно: 500 мл свежей крови со свертками в верхнем этаже брюшной полости; в зоне сосудистого анастомоза дефект размерами до 2 мм. Дефект ушит, кровотечение остановлено.

В послеоперационном периоде отмечалось нарастание полиорганной недостаточности: энцефалопатия, усиление двусторонней инфильтрации легочной ткани, нарастание дыхательной, сердечно-сосудистой (дофамин 15 мкг/кг/мин, мезатон 100 нг/кг/мин), кишечной недостаточности. По данным транспульмональной термодилуции –

нарастание некардиогенного ОЛ, гипердинамический тип кровообращения. Мониторинг PiCCOplus был прекращен 01.05.2009 в связи с дислокацией артериального катетера.

В 07:45 03.05.2009 по дренажу из подпеченочного пространства было отмечено массивное поступление 2000 мл крови, развитие клинической картины геморрагического шока III ст. Была начата интенсивная терапия, больной был транспортирован в операционную. По ходу транспортировки было отмечено поступление крови по дренажу в объеме 2000 мл. В 08.20 была выполнена релапаротомия. Интраоперационно: через Винслово отверстие массивное поступление крови алого цвета, без свертков. Кровотечение остановлено. В 08.40 развилась остановка кровообращения через асистолию. Проводимые в течение 30 мин реанимационные мероприятия были неэффективны. В 09.10 03.05.2009 была констатирована биологическая смерть больного.

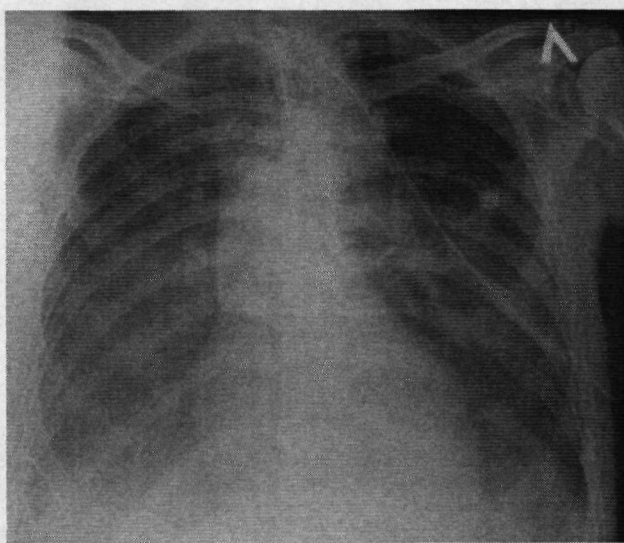


Рис. 24. Нозокомиальная пневмония (15.04.2009).

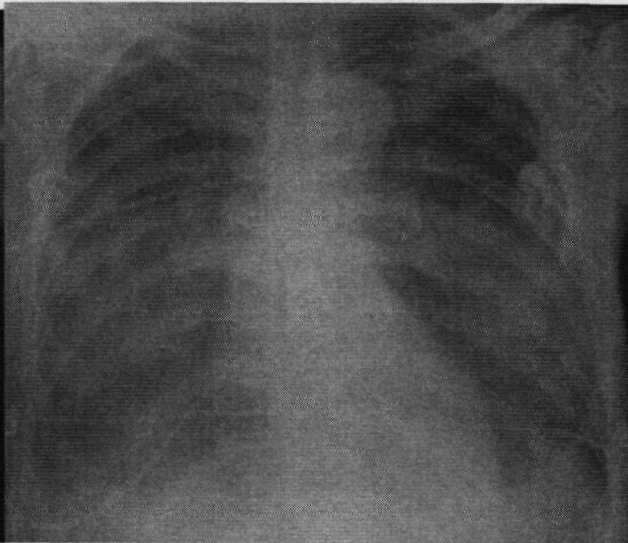


Рис. 25. 1 ст. ОРДС на фоне нозокомиальной пневмонии (26.04.2009).

Выдержки из протокола патологоанатомического исследования.

Легкие эластичные, на разрезе красные, местами серо-розовые. При сжатии с поверхности разрезов легочной ткани стекает большое количество пенистой кровянистой жидкости. В левом легком в нижней его доле на разрезе определяются участки желтого цвета диаметром до 0,3 см и абсцесс с неровными стенками коричневатого цвета до 1,5 см в диаметре (рисунки 26, 27).

При гистологическом исследовании препаратов ткани легких слизистая оболочка бронхов и бронхиол на значительном протяжении отсутствует. Реснички эпителиальных клеток укорочены или не выявляются. Апикальный край многих эпителиальных клеток неровный. Обнаруживаются комплексы слущенных эпителиальных

Данные транспульмональной термодилуции больного Г.

Сутки исследования	1	2	3	4	5	6
Даты	26.04.09	27.04.09	28.04.09	29.04.09	30.04.09	01.05.09
показатели	значения показателей в процессе исследования					
ИО (мм рт. ст.)	180	150	135	134	130	126
ИВСВЛ (мл/кг)	20,0	21,2	19,6	19,7	20,5	21,0
ИПЛС (усл. ед.)	2,28	2,8	2,18	2,7	2,45	2,96
СИ (л/мин/м ²)	7,25	6,14	6	6,4	6,15	4,9
нОПСС (дин/сек/см ⁻⁵ /м ²)	1180	1394	1253	1174	1326	1813

клеток в просветах бронхиол. Ядра части эпителиальных клеток гиперхромные, неправильной формы (рисунки 28, 29). Просветы легочных артерий свободны. Ядра многих эндотелиальных клеток артерий и вен не определяются (рисунки 30, 31). Периваскулярная соединительная ткань рыхлая, отечная. Стенки венул отечны (рисунок 32). Капилляры и венулы полнокровны. В них отмечается агрегация эритроцитов, потеря ими пигмента, развитие стазов (рисунок 33). Отмечается фиброз межальвеолярных перегородок. В альвеолах и просветах бронхиол обнаруживается большое количество крупных вакуолизированных макрофагов (рисунок 34). Выявляются дистелектазы и ателектазы. Во многих альвеолах обнаруживается фибрин (рисунок 35). Регистрируются очаговые альвеолярные кровоизлияния. Соединительная ткань инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами (рисунки 36, 37).

Клинический диагноз.

Основное заболевание. Опухоль терминального отдела холедоха (T₃N_xM₀), осложненная механической желтухой. Чрескожное чреспеченочное дренирование левого печеночного протока 05.01.2009. Миграция дренажа 09.01.2009. Общий желчный перитонит. 09.01.2009 лапаротомия, холецистэктомия, ревизия желчных протоков, наружное дренирование общего желчного протока по Керу, назогастроинтестинальное дренирование, санация и дренирование брюшной полости. Операция: панкреатодуоденальная резекция, стандартная лимфодиссекция от 14.04.2009.

Осложнения. Продолжающееся внутрибрюшное аррозийное кровотечение из общей печеночной артерии, острая массивная кровопотеря, геморрагический шок 19.04.2009.

Релапаротомия-1, остановка кровотечения путем резекции общей печеночной артерии с формированием сосудистого анастомоза между собственной и общей печеночными артериями по типу "конец-в-бок", санация и дренирование брюшной полости 19.04.2009. Вялотекущий послеоперационный перитонит. Абдоминальный сепсис. *Двусторонняя нозокомиальная полисегментарная пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром.* Релапаротомия-2, программная санация брюшной полости 27.04.2009. Рецидивирующее аррозивное кровотечение из сосудистого анастомоза между собственной и общей печеночными артериями. Острая массивная кровопотеря. Геморрагический шок. Релапаротомия-3. Остановка кровотечения путем перевязки общей печеночной артерии на протяжении, санация и редренирование брюшной полости 28.04.2009 г. Рецидивирующее аррозивное кровотечение из крупной артерии проекции чревного ствола. Острая массивная кровопотеря. Геморрагический шок. Релапаротомия-4. Остановка кровотечения путем прошивания артерии проекции чревного ствола 03.05.2009.

Сопутствующие. ИБС, диффузный миокардиосклероз. ХСН 1. Гипертоническая болезнь 2 ст., 2 ст., риск 3. Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз.

Патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание. Рак терминального отдела холедоха (аденокарцинома) с прорастанием стенки двенадцатиперстной кишки, единичным метастазом в подплевратниковом лимфатическом узле.

Операции. Чрескожное чреспеченочное дренирование левого печеночного протока 05.01.2009. Общий желчный перитонит. Лапаротомия, холецистэктомия, наружное дренирование общего желчного протока по Керу, дренирование брюшной полости (09.01.2009). Кавакатетеризация слева (09.03.2009). Панкреатодуоденальная резекция, стандартная лимфодиссекция (14.04.2009).

Осложнения. Рецидивирующее внутрибрюшное аррозивное кровотечение из общей печеночной артерии и артерии чревного ствола. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени (гемоглобин – 45 г/л 19.04.2009). Постгипоксическая энцефалопатия.

Спаечная болезнь брюшины. Вялотекущий серозно-фибринозный перитонит. Нагноение лапаротомной раны. Геморрагический шок (Hb-20 г/л, Ht 6% 03.05.2009). *Двусторонняя нозокомиальная пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром.* Отек легких и головного мозга.

Сопутствующие. Хронический панкреатит. Диффузный мелкоочаговый кардиосклероз. Гипертоническая болезнь: гипертрофия миокарда левого желудочка (масса сердца – 390 г.). Атеросклероз аорты в стадии фиброзных бляшек.

Таким образом, результаты гистологического исследования подтвердили клинический диагноз первой стадии острого респираторного дистресс-синдрома на фоне нозокомиальной пневмонии.

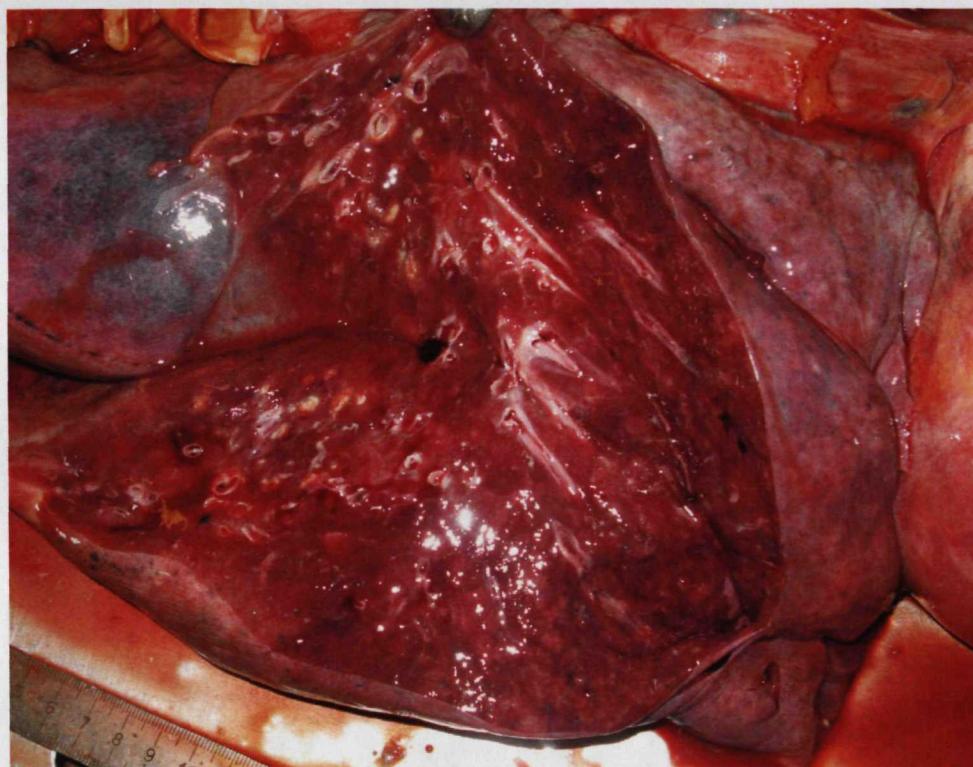


Рис. 26. Полнокровие легких.

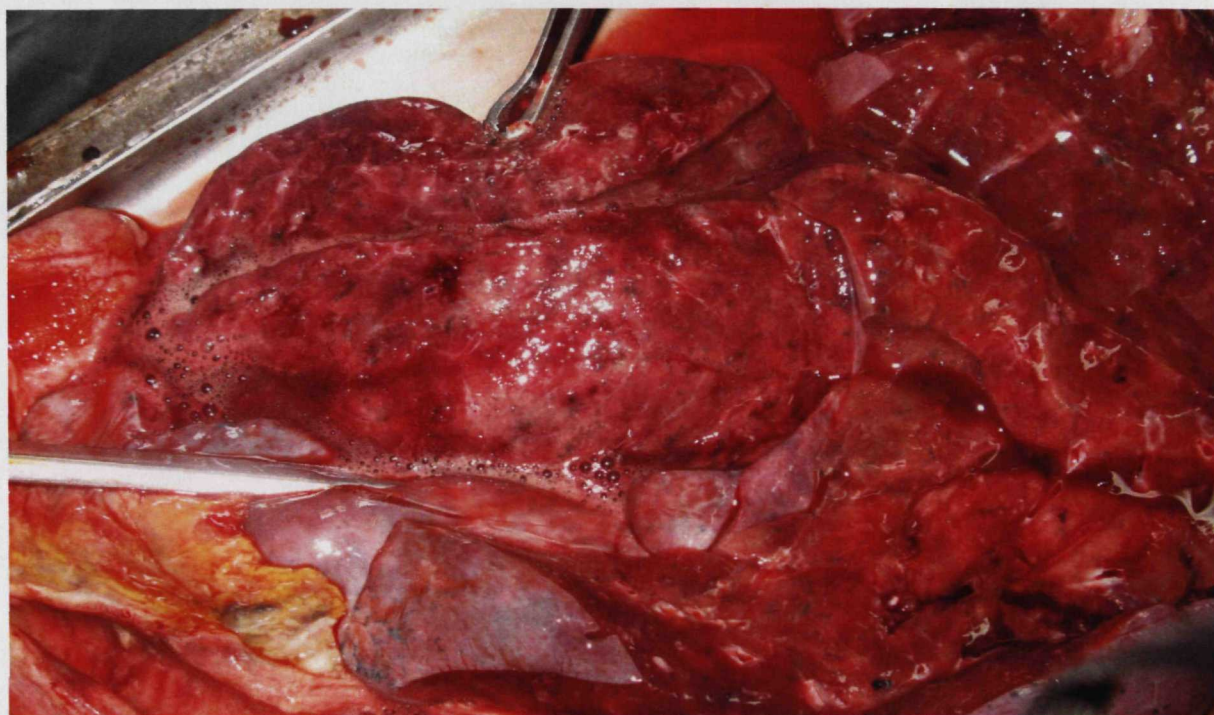


Рис. 27. Пенистая жидкость, стекающая с поверхности разреза легочной ткани.

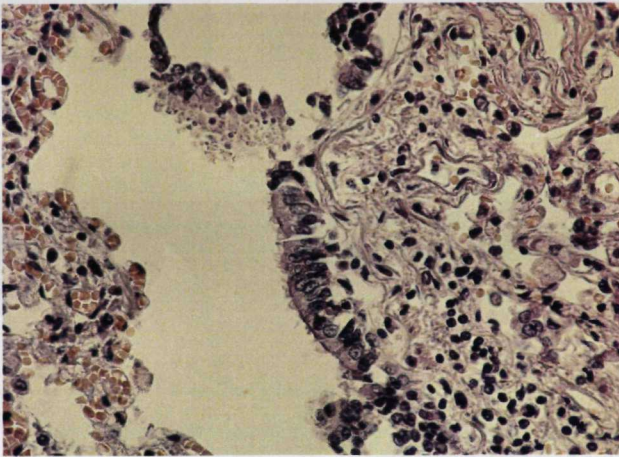


Рис. 28. Повреждение ресничек эпителия.
Окрашивание гематоксилином и эозином.
x400.

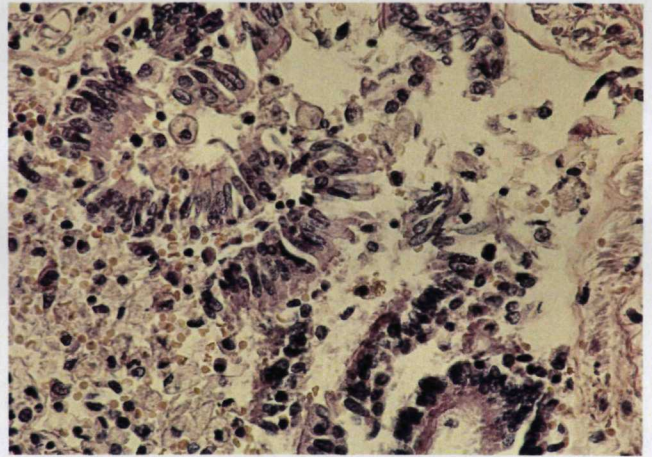


Рис. 29. Слущивание эпителия слизистой оболочки бронхиолы. Окрашивание гематоксилином и эозином. x400.

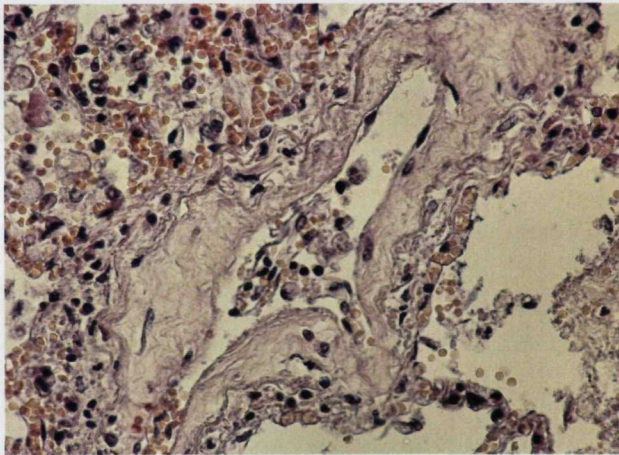


Рис. 30. Слущивание эндотелия венылы.
Окрашивание гематоксилином и эозином.
x400.

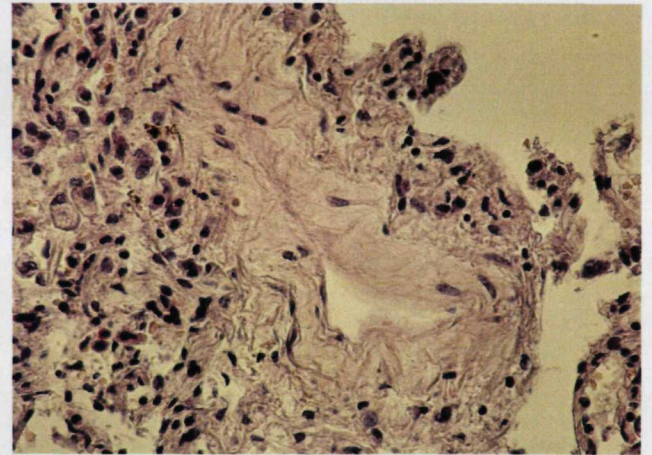


Рис. 31. Отек стенки вены.
Окрашивание гематоксилином и эозином.
x400.

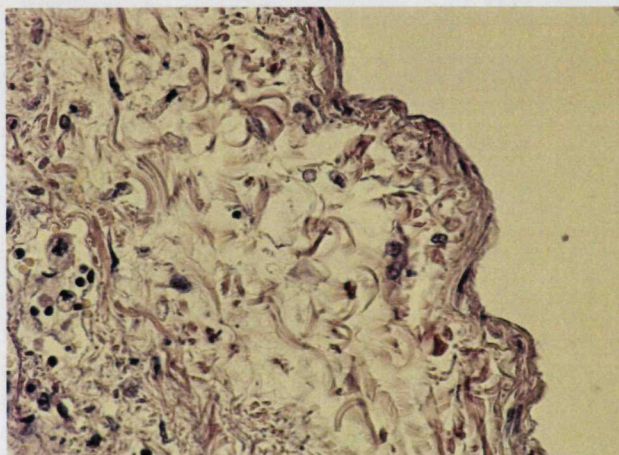


Рис. 32. Периваскулярный отек.
Окрашивание гематоксилином и эозином.
x400.

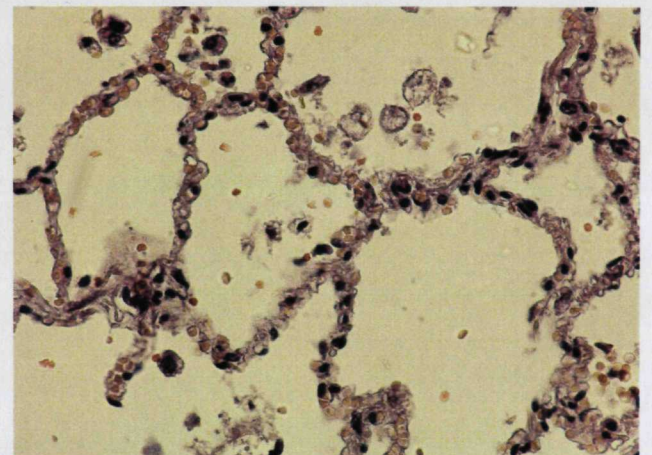


Рис. 33. Полнокровие капилляров.
Окрашивание гематоксилином и эозином.
x400.

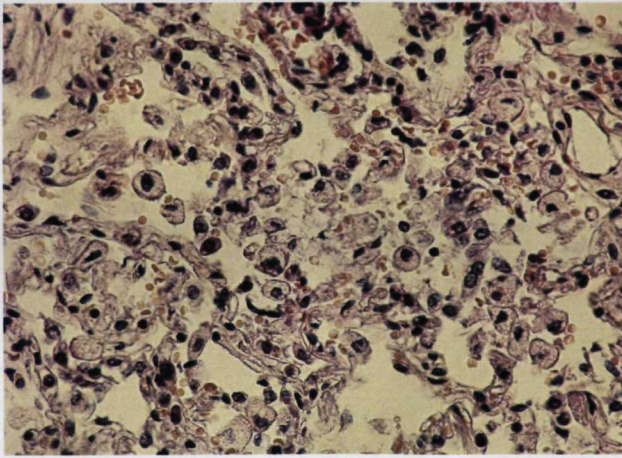


Рис. 34. Пенистые макрофаги в альвеолах
Окрашивание гематоксилином и эозином.
x400.

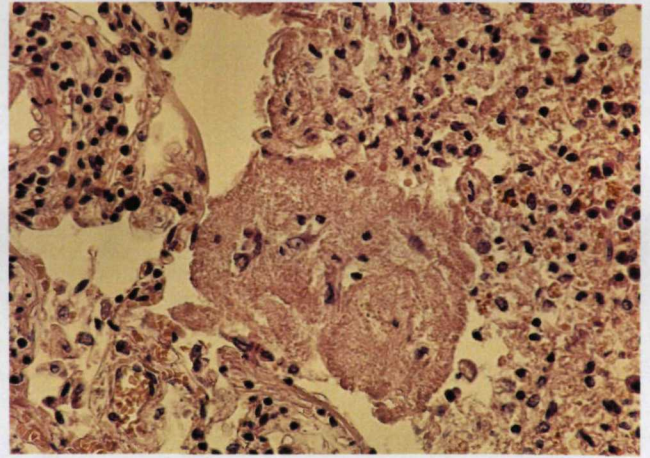


Рис. 35. Фибрин в альвеоле.
Окрашивание гематоксилином и эозином.
x400.

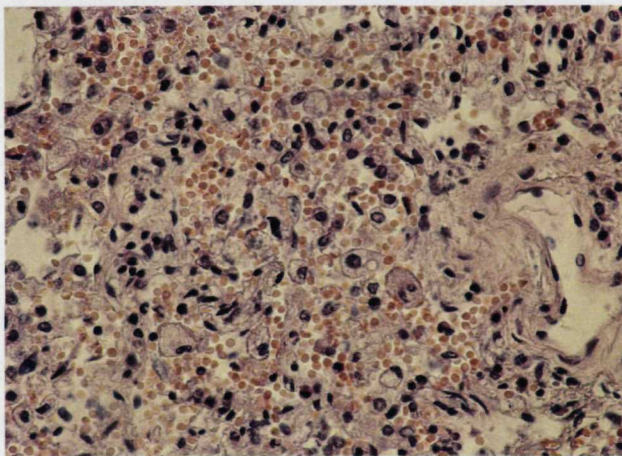


Рис. 36. Интраальвеолярные кровоизлияния.
Окрашивание гематоксилином
и эозином. x400.

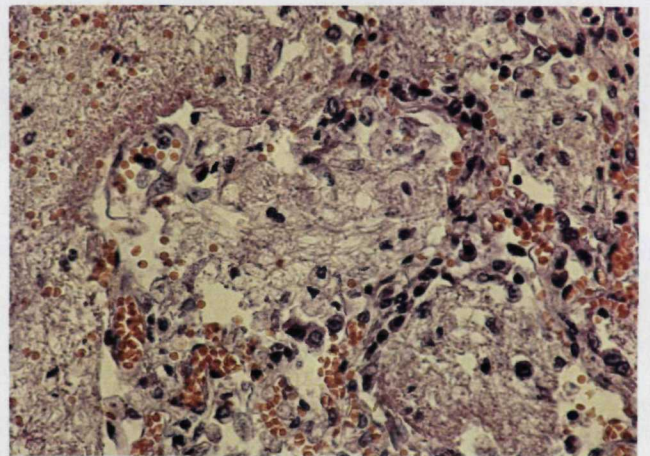


Рис. 37. Фибринозная пневмония.
Окрашивание гематоксилином и эозином.
x400.

Динамика исследуемых показателей в подгруппе “РАК”

Показатели	Группы	Сутки исследования			
		1 сут	2 сут	3 сут	4 сут
		Значения показателей в процессе исследования (M±σ)			
ИО мм рт. ст.	1 n=19	166,0±63,9* **	181,8±93,7* **	192,1±93,9* **	214,2±74,7*
	2 n=11	262,7±65,9	261,8±63,2	279,8±74,9	256,4±82,5
	3 n=11	307,5±9,6	310,0±29,4	314,7±60,1	336,7±76,4
ИВСВЛ мл/кг	1 n=19	13,3±4,4* **	14,0±4,9* **	13,2±4,9* **	12,6±5,1
	2 n=11	7,5±1,1	8,9±1,9	6,9±0,5	10,2±3,2
	3 n=11	6,3±1,4	6,1±1,7	8,6±6,0	8,0±3,8
ИПЛС усл. ед.	1 n=19	1,7±0,7	1,8±0,7	1,8±0,9	1,6±0,9
	2 n=11	1,7±0,7	1,5±0,4	1,6±0,6	1,8±0,3
	3 n=11	1,0±0,4	1,1±0,4	1,1±0,5	1,7±1,5
Qs/Qt %	1 n=19	24,8±6,8* **	22,7±9,1* **	19,4±9,3**	19,1±8,7**
	2 n=11	9,8±6,9	8,8±5,0	11,8±6,9	10,8±5,9
	3 n=11	8,7±4,1	8,7±4,0	10,2±3,3	10,0±0,8
СИ л/мин/м ²	1 n=19	4,7±1,4	4,5±1,2	4,4±1,1	5,4±1,6
	2 n=11	4,0±1,4	3,6±0,9	3,7±1,6	3,7±1,3
	3 n=11	4,0±0,3	4,0±0,6	4,8±0,7	3,7±0,5
ЧСС мин ⁻¹	1 n=19	101,6±21,6	97,0±22,1	105,2±20,0	103,0±28,0
	2 n=11	80,4±20,6	81,8±12,0	86,2±15,3	112,0±16,9
	3 n=11	90,7±15,2	84,5±7,6	89,2±11,0	84,0±10,7
АД ср. мм рт. ст.	1 n=19	87,0±13,9	83,2±12,4	85,6±8,1	93,6±17,2
	2 n=11	96,7±25,2	96,5±8,6	98,2±15,8	94,2±4,9
	3 n=11	92,0±18,7	94,0±13,3	106,5±28,1	92,2±18,6
иОПСС дин/сек* см ⁻⁵ *м ²	1 n=19	1443,5±447,2	1395,6±318,4**	1427,3±324,2*	1324,4±516,7*
	2 n=11	1766,4±458,5	1869,5±635,8	1640,2±677,1	1439,2±617,3
	3 n=11	1418,5±290,9	1779,5±638,4	2075,0±726,1	1816,7±325,4

Показатели	Группы	Сутки исследования			
		1 сут	2 сут	3 сут	4 сут
		Значения показателей в процессе исследования (M±σ)			
ЦВД см водн. ст.	1 n=19	7,8±2,5	8,5±5,1	8,3±4,1	8,0±3,0
	2 n=11	6,5±0,8	5,7±1,0	7,0±1,2	7,7±0,9
	3 n=11	9,5±2,4	7,0±2,2	8,0±1,6	6,5±2,1
ИВГОК мл/м ²	1 n=19	1149,1±291,4	1165,1±306,7	1170,5±288,8	1234,3±338,1
	2 n=11	1016,5±126,4	992,2±172,6	1186,8±326,3	1067,4±299,9
	3 n=11	969,5±155,9	939,0±38,9	1055,5±167,2	904,5±63,4
ИГКДО мл/м ²	1 n=19	873,6±103,3	879,1±113,8	883,7±157,2	966,5±263,4
	2 n=11	809,7±94,9	825,4±107,6	820,6±156,5	836,4±221,3
	3 n=11	832,5±110,4	777,0±85,0	852,0±137,3	678,7±207,2
Шкала Murray баллы	1 n=19	2,2±0,8*	—	—	2,3±0,8*
	2 n=11	1,7±0,5*	—	—	2,0±0,3*
	3 n=11	0,7±0,3	—	—	0,6±0,2

Примечания. * достоверность различий по сравнению с группой 3; ** достоверность различий по сравнению с группой 2, p<0,05.

Динамика исследуемых показателей в подгруппе "ТСТ"

Показатели	Группы	Сутки исследования			
		1 сут	2 сут	3 сут	4 сут
		Значения показателей в процессе исследования ($M \pm \sigma$)			
ИО мм рт. ст.	1 n=15	169,2±48,5*	185,2±72,5* **	180,1±67,7* **	202,2±92,5
	2 n=13	242,4±106,9*	282,4±103,2*	326,4±96,8	337,7±106,4
	3 n=13	352,8±65,2	365,0±77,6	320,8±50,2	284,8±92,7
ИВСВЛ мл/кг	1 n=15	12,1±4,6*	11,2±5,3* **	10,0±3,5* **	9,9±3,7
	2 n=13	7,6±1,7*	7,2±1,4*	7,5±1,8	6,7±1,1
	3 n=13	7,4±2,2	9,3±3,5	8,4±2,8	8,1±2,4
ИПЛС усл. ед.	1 n=15	1,6±0,4	1,5±0,4	1,4±0,5	1,5±0,5
	2 n=13	2,1±0,3	1,8±0,1	1,7±0,2	1,7±0,2
	3 n=13	1,6±0,5	1,8±0,8	1,7±0,8	1,5±0,4
Qs/Qt %	1 n=15	22,2±5,9	18,7±6,9*	19,7±10,2	24,7±10,9
	2 n=13	12,0±8,5	9,0±1,4	5,0±0,8	7,0±0,7
	3 n=13	8,4±6,1	9,6±6,5	12,9±11,1	16,2±12,6
СИ л/мин/м ²	1 n=15	5,2±1,2	4,7±1,3	4,8±0,9	5,1±0,8
	2 n=13	5,4±0,6	5,2±0,8	5,3±0,7	4,8±0,9
	3 n=13	4,6±1,2	4,1±0,9	4,3±1,1	3,8±0,8
ЧСС мин ⁻¹	1 n=15	101,7±21,8	98,6±18,8	97,2±16,6	96,0±14,
	2 n=13	93,7±17,4	92,7±9,1	95,3±8,0	100,6±14,4
	3 n=13	88,0±16,6	94,5±12,6	89,1±11,9	99,4±14,6
АД ср. мм рт. ст.	1 n=15	98,7±25,3	82,7±14,4	91, 0±15,5	97,0±13,3
	2 n=13	96,0±20,2	96,6±17,1	94,3±15,9	86,7±10,3
	3 n=13	104,5±13,6	96,0±12,1	90,1±21,1	89,6±25,1
иОПСС дин/сек* см ⁻⁵ *м ²	1 n=15	1353,4±352,5	1482,8±646,1	1598,4±718,4	1384,4±411,4
	2 n=13	1525,2±504,2	1500,8±464,2	1620,3±384,9	1671,0±604,8
	3 n=13	1627,1±423,7	1580,4±391,3	1688,9±481,5	1769,0±755,2

Показатели	Группы	Сутки исследования			
		1 сут	1 сут	1 сут	1 сут
		Значения показателей в процессе исследования (M±σ)			
ЦВД см водн. ст.	1 n=15	5,7±4,2	7,4±5,9	8,6±6,6	9,2±3,8
	2 n=13	5,6±6,6	5,2±5,6	6,8±6,5	6,3±6,5
	3 n=13	5,5±3,1	7,0±5,4	7,4±5,4	6,8±4,6
ИВГОК мл/м ²	1 n=15	961,1±193,3	953,7±220,1	960,8±293,6	906,8±159,6
	2 n=13	801,5±138,5	831,2±120,1	802,3±158,5	843,8±161,4
	3 n=13	870,8±113,7	924,8±211,8	936,6±251,1	833,1±110,1
ИГҚДО мл/м ²	1 n=15	749,4±132,1	786,0±184,7	789,5±254,7	735,8±138,3
	2 n=13	644,6±103,3	649,8±71,6	699,0±156,8	695,7±155,1
	3 n=13	775,5±202,3	792,6±176,5	740,4±97,1	668,0±88,4
Шкала Murray баллы	1 n=15	2,4±0,5* **	—	—	2,4±0,6**
	2 n=13	1,7±0,6*	—	—	1,6±0,6
	3 n=13	0,7±0,3	—	—	0,9±0,6

Примечания. * достоверность различий по сравнению с группой 3; ** достоверность различий по сравнению с группой 2, p<0,05.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый респираторный дистресс-синдром и нозокомиальные пневмонии – тесно связанные патологические процессы. Нозокомиальные пневмонии на фоне ИВЛ более семи суток диагностируются у 34-60% больных с ОРДС. У 12-33% больных НПн осложняются ОРДС, что значительно ухудшает прогноз и повышает летальность до 80%. При остром респираторном дистресс-синдроме чаще выявляются полирезистентные микроорганизмы [4, 9-14]. Диагностика ОРДС при НПн имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение: лечение острого респираторного дистресс-синдрома принципиально отличается от лечения нозокомиальной пневмонии [15-16].

По результатам данного исследования, распространенность 1 ст. ОРДС при НПн у больных и пострадавших с ТСТ в критических состояниях высока (43,4% в подгруппе “РАК” и 32,1% в подгруппе “ТСТ”). Его выявляемость с использованием стандартных диагностических приемов низкая. Острый респираторный дистресс-синдром развивается при НПн на $3,2 \pm 1,2$ сут у онкологических больных и на $3,6 \pm 1,4$ сут у пострадавших с ТСТ.

Отмечается сильная положительная корреляция между выявлением в БАЛЖ штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (подгруппа “РАК” $r +0,45$, $p < 0,02$; подгруппа “ТСТ” $r +0,54$, $p < 0,02$), штаммов *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* и развитием ОРДС (подгруппа “РАК” $r +0,64$, $p < 0,02$; подгруппа “ТСТ” $r +0,56$, $p < 0,02$). Полученные данные доказывают роль микроорганизмов в этиопатогенезе ОРДС при НПн у больных и пострадавших с ТСТ и соответствуют результатам ряда экспериментальных и клинических исследований.

Информативность стандартных признаков, используемых в клинической практике в диагностике ранних, обратимых стадий ОРДС при НПн, низка. Шкала Murray дает возможность распознавать наиболее тяжелые варианты ОРДС при НПн и отражает степень повреждения легких при ОРДС на фоне НПн.

Использование ИО, легочного шунта и данных рентгенографии органов грудной клетки позволяет выделить больных и травмированных без ОРДС и диагностировать 2 ст. ОРДС при НПн у 31,6% больных подгруппы “РАК” и 30,8% травмированных подгруппы “ТСТ”. Индекс оксигенации является неспецифичным маркером повреждения аэрогематического барьера, оценивать результаты его измерения следует с предельной осторожностью. Рентгенологические критерий ОРДС – наиболее слабое звено диагностического алгоритма Американско-Европейской согласительной конференции по ОРДС. Анализ рентгенограмм органов грудной клетки в прямой проекции при ОРДС на фоне НПн крайне затруднен и субъективен. Острый респираторный дистресс-синдром

даже во второй стадии при НПн не всегда проявляется “классическими” рентгенологическими признаками у большинства больных и травмированных.

Некардиогенный ОЛ – ключевой элемент патогенеза и важный диагностический признак ОРДС. Повышение ИВСВЛ >10 мл/кг сопровождается более чем 60% летальностью. *Eisenderg P.* и соавт. (1987) показали, что измерение ВСВЛ и мероприятия, направленные на ее снижение, ускоряют разрешение ОЛ и улучшают исход заболевания [146]. Снижение ИВСВЛ менее 7,5 мл/кг приводит к достоверному росту ИО [147].

Измерение ИВСВЛ в комплексе с другими диагностическими признаками позволило диагностировать раннюю, обратимую стадию ОРДС при НПн у 54,1% больных группы 2 подгруппы “РАК” и 40,9% травмированных группы 2 подгруппы “ТСТ”. Повышение ИВСВЛ может быть связано со многими факторами, не имеющими отношение к некардиогенному ОЛ – это следует учитывать при интерпретации данных транспульмональной термодилуции. Расчет индекса проницаемости легочных сосудов по методике транспульмональной термодилуции неинформативен в диагностике ОРДС при НПн у онкологических больных и пострадавших с ТСТ.

Диагностика ранней, обратимой стадии ОРДС при НПн у больных и пострадавших с ТСТ дает возможность начать своевременное лечение ОРДС, что позволяет избежать прогрессирования 1 ст. ОРДС в ОРДС 2 ст., снизить общую длительность ИВЛ и продолжительность пребывания в отделении реаниматологии, а также добиться уровней летальности, сопоставимых с лучшими мировыми и отечественными показателями в аналогичных категориях больных и пострадавших с ТСТ.

Проблема острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальных пневмониях требует дальнейшего изучения в следующих направлениях:

- *морфология ОРДС при НПн* (электронно-микроскопические и иммуногистохимические исследования структур аэрогематического барьера);
- *патогенез ОРДС при НПн* (генетическая предрасположенность, механизмы развития и разрешения отека легких, повышения проницаемости аэрогематического барьера);
- *диагностика ОРДС при НПн* (изучение молекулярных маркеров повреждения структур аэрогематического барьера, маркеров повышения проницаемости аэрогематического барьера);
- *лечение ОРДС при НПн* (изучение дифференцированного подхода к лечению ранних и поздних стадий ОРДС, прямого и непрямого ОРДС при НПн).

ВЫВОДЫ

1. Новые технологии оценки степени выраженности отека легких – измерение индекса внесосудистой воды легких в комплексе с другими диагностическими признаками острого респираторного дистресс-синдрома (индекс оксигенации, параметры центральной гемодинамики) – позволяют осуществить диагностику ранней стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в критических состояниях, что дает возможность начать своевременное лечение острого респираторного дистресс-синдрома.

2. Стандартные диагностические признаки острого респираторного дистресс-синдрома – шкала Murray, индекс оксигенации и данные рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции – позволяют выявить поздние стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

3. У онкологических больных с нозокомиальной пневмонией отмечается корреляция между выявлением в бронхоальвеолярной лаважной жидкости полирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* и развитием острого респираторного дистресс-синдрома. В данной группе больных острый респираторный дистресс-синдром 1 стадии развивается у 43,4% больных, 2 стадии – у 20,0% на $3,2 \pm 1,2$ сут. течения нозокомиальной пневмонии. Летальность в данной группе составляет 21,0%.

4. У пострадавших с тяжелой сочетанной травмой с нозокомиальной пневмонией отмечается корреляция между выявлением в бронхоальвеолярной лаважной жидкости полирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* и развитием острого респираторного дистресс-синдрома. В данной группе больных острый респираторный дистресс-синдром 1 стадии развивается у 34,6% больных, 2 стадии – у 15,4% на $3,6 \pm 1,4$ сут. течения нозокомиальной пневмонии. Летальность в данной группе составляет 30,7%.

5. На основании полученных результатов разработан алгоритм диагностики и лечения ранней стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии у онкологических больных и пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, который позволил снизить продолжительность искусственной вентиляции легких (с $21,3 \pm 3,8$ сут до $12,5 \pm 2,2$ сут в подгруппе “РАК”, с $18,4 \pm 5,2$ сут до $10,1 \pm 2,1$ сут в подгруппе “ТСТ”) и время пребывания в отделении реаниматологии (с $34,6 \pm 7,5$ сут до $15,5 \pm 2,6$ сут в подгруппе “РАК”, с $30,5 \pm 2,6$ сут до $16,2 \pm 2,4$ сут в подгруппе “ТСТ”).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Алгоритм диагностики и лечения ранней стадии острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии

I. Показания:

- ✓ онкологические больные с нозокомиальной пневмонией в послеоперационном периоде (тяжесть состояния по АРАСНЕ II > 16 баллов);
- ✓ пострадавшие с тяжелой сочетанной травмой и нозокомиальной пневмонией (тяжесть состояния по АРАСНЕ II > 16 баллов).

Возможны два варианта диагностики ранней стадии ОРДС при НПн:

- ✓ начало мониторинга с первых суток развития НПн – для своевременной диагностики ранней стадии ОРДС (риск развития ОРДС максимален на 3-4 сут течения НПн);
- ✓ начало мониторинга при нарастании признаков острой дыхательной недостаточности на фоне НПн – диагностика уже развившегося ОРДС.

II. **Противопоказания:** мониторинг ИВСВЛ по методике транспульмональной термодилуции не рекомендован при наличии относительных противопоказаний к катетеризации магистральной артерии: тяжелое атеросклеротическое поражение артерий, АЧТВ > двух норм, МНО > 2, тромбоцитопения менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$, пиодермия в месте пункции, сахарный диабет. Риск развития осложнений в данном случае будет превышать пользу от полученных результатов инвазивного мониторинга.

III. **Методика.** Проводится оценка больного или травмированного по критериям ОРДС НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН (2006).

- ✓ Оценка остроты развития дыхательной недостаточности проводится в соответствии с клиническими данными.
- ✓ Оценка индекса оксигенации осуществляется путем вычисления соотношения напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой смеси ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).
- ✓ Индекс внесосудистой воды легких рекомендуется измерять по методике транспульмональной термодилуции с использованием монитора “Pulsion PiCCO Plus” (Pulsion Medical Systems, Германия) любой модификации. Для осуществления инвазивного мониторинга производится пункция и катетеризация магистральной артерии (бедренной, лучевой, локтевой, плечевой). Длительность нахождения катетера в артерии

не должна превышать 10 сут. Промывание артериальной линии следует проводить периодическими болюсами физиологического раствора с добавлением гепарина 1 ЕД/мл. Перед калибровкой для последующего расчета площади поверхности тела рекомендуется измерять рост и вес больного. Термодилуцию проводить холодным раствором (15 мл физиологического раствора натрия хлорида $t 0^{\circ}\text{C}$). При калибровке прибора выполнять три последовательных холодных термодилуции с последующим расчетом средних величин. Калибровку прибора проводить 3-4 раза в сут или чаще при нестабильном состоянии больного.

✓ Оценка параметров центральной гемодинамики рекомендована для исключения кардиогенных причин отека легких.

✓ Рентгенографию органов грудной клетки следует выполнять в прямой проекции, на высоте вдоха. Более достоверным методом лучевой диагностики ОРДС при НПн является мультиспиральная компьютерная томография легких.

IV. Оценка результатов мониторинга:

✓ Острое развитие, ИО 200-300 мм рт. ст., ИВСВЛ >7 мл/кг, отсутствие признаков кардиогенного отека легких, отсутствие признаков ОРДС на прямой рентгенограмме органов грудной клетки – *первая стадия острого респираторного дистресс-синдрома на фоне нозокомиальной пневмонии.*

✓ Острое развитие, ИО <200 мм рт. ст., ИВСВЛ >7 мл/кг, отсутствие признаков кардиогенного отека легких, признаки ОРДС на прямой рентгенограмме органов грудной клетки – *вторая стадия острого респираторного дистресс-синдрома на фоне нозокомиальной пневмонии.*

✓ Острое развитие, ИО <300 мм рт. ст., ИВСВЛ ≤ 7 мл/кг, отсутствие признаков кардиогенного отека легких, отсутствие признаков ОРДС на прямой рентгенограмме органов грудной клетки – *другие причины нарушения оксигенации, помимо ОРДС.*

V. Комментарии.

✓ Повышение ИВСВЛ может быть связано с гипопротеемией и избыточной/слишком быстрой внутривенной инфузией растворов. Трактовку результатов измерения ИВСВЛ в данной ситуации следует осуществлять в соответствии с клинической ситуацией и опытом врача.

✓ Индекс проницаемости легочных сосудов не рекомендуется использовать для оценки степени проницаемости при отеке легких на фоне НПн.

✓ Для диагностики ОРДС при НПн следует исключить признаки недостаточности левого желудочка, т.е. кардиогенные причины отека легких. Для этого следует оценить клинические признаки сердечной недостаточности, данные инструментальных исследований (электрокардиография, эхокардиография), параметры преднагрузки (ЦВД, ИВГОК, ИГКДО).

✓ Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции информативна исключительно в диагностике поздних стадий ОРДС при НПн. Кроме того, ОРДС при НПн в большинстве случаев не проявляется типичными рентгенологическими изменениями.

VI. Лечение ранних стадий ОРДС при НПн необходимо проводить под контролем ИВСВЛ и параметров центральной гемодинамики (минимум 4 р/сут). Оно должно включать в себя следующие элементы:

- ✓ **“Безопасная” ИВЛ** – в соответствии с общепринятой концепцией [15].
- ✓ **“Открытие альвеол”** – 4-5 р/сут, любая методика.
- ✓ **Кортикостероиды** – метилпреднизолон 30 мг/кг/сут в/в в течение первых 24-48 ч.
- ✓ **N-ацетилцистеин** – 300 мг в/в 2 р/сут.
- ✓ **Ограничение инфузионной терапии** – под контролем ИВСВЛ, показателей преднагрузки и параметров центральной гемодинамики.
- ✓ **Продленная инфузия альбумина и фуросемида** – альбумин 200-400 мл 20% раствора, в/в инфузия в течение 24 ч; фуросемид – 50-100 мг в/в в течение 24 ч.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lewandowski K., Lewandowski M.* Epidemiology of ARDS. // *Minerva Anesthesiol.* 2006. – №72. – С. 473-477.
2. *Frey T.M.* Incidence and prevention of ARDS: a measure of progress. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. – т. 180. – №11. – С. 1158.
3. *Zambon M., Vincent J.L.* Are outcomes improving in patients with ARDS ? // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. – т. 180. – №11. – С. 1158-1159.
4. *Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С.* Острый респираторный дистресс-синдром. // М.: Медицина; 2003.
5. *Erickson S.E., Martin G.S., Davis J.L. et al.* Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. // *Crit. Care Med.* 2009. – т. 37. – №5. – С. 1574-1579.
6. *Lynch J.P.* Hospital-acquired pneumonia – risk factors, microbiology and treatment. // *Chest.* 2001. – №119. – С. 373S-384S.
7. *Карпун Н.А., Мороз В.В., Климова Г.М.* Профилактика нозокомиальных инфекций дыхательных путей. // *Общая реаниматология.* 2007. – т. III. – №3. – С. 100-104.
8. *Torres A., Rello J.* Update in community-acquired and nosocomial pneumonia. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. – т. 181. – №8. – С. 782-7.
9. *Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L. et al.* Acute respiratory distress in adults. // *Lancet.* 1967. – №2. – С. 319-323.
10. *Vincent J.L., Sakr Y., Groeneveld J.* ARDS of early or late onset: does it make a difference? // *Chest.* 2010. – т.137. – №1. – С. 81-87.
11. *Ware L.B., Matthay M.A.* The acute respiratory distress syndrome. // *N. Engl. J. Med.* 2000. – т. 342. – №18. – С. 1334-1349.
12. *Bauer T.T., Ewig S., Rodloff A.C. et al.* Acute respiratory distress syndrome and pneumonia: a comprehensive review of clinical data. // *Clin. Infect. Dis.* 2006. – т. 43. – №6. – С. 748-756.
13. Чучалин А.Г. (ред.) Респираторная медицина. Руководство. // М:ГЭОТАР-Медиа; 2007.
14. *Pelosi P., D'Onofrio D., Chiumello D. et al.* Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. // *Eur. Respir. J.* 2003. – №22. – С. 48S-56S.
15. *Грицан А.И., Колесниченко А.П., Власенко А.В. и соавт.* Диагностика и интенсивная терапия синдрома острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома. В кн.: Сборник рекомендаций по проведению респираторной поддержки. // Красноярск, 2009. – С. 35-82.

16. Frank A.J., Thompson B.T. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome. // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2010. – т. 16. – №1. – С. 62-68.
17. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. // *Общая реаниматология.* 2006. – т. II. – №4. – С. 5-7.
18. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. // *Общая реаниматология.* 2007. – т. III. – №5-6. – С. 7-9.
19. Чучалин А.Г. (ред.) Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации. // Москва, 2009.
20. Fowler A.A., Hamman R.F., Good J.T. et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. // *Ann. Intern. Med.* 1983. – №98. – С. 593-597.
21. Agarwal R., Srinivas R., Nath A., Jindal S.K. Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A meta analysis. // *Chest.* 2008. – т. 133. – №6. – С. 1463-1473.
22. Buttenschoen K., Kornmann M., Berger D. Endotoxemia and endotoxin tolerance in patients with ARDS. // *Langenbecks Arch. Surg.* 2008. – т. 393. – №4. – С. 473-478.
23. Brulé N., Jaffré S., Chollet S., Germaud P., Chailleux E. Necrotizing pneumonia due to *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine toxin. // *Rev. Mal. Respir.* 2008. – т. 25. – №7. – С. 875-879.
24. Napolitano L.M., Brunsvold M.E., Reddy R.C., Hyzy R.C. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia and ARDS: 1-year follow-up. // *Chest* 2009. – т. 136. – №5. – С. 1407-1412.
25. Azghani A.O., Miller E.J., Peterson B.T. Virulence factors from *Pseudomonas aeruginosa* increase lung epithelial permeability. // *Lung.* 2000. – т. 178. – №5. – С. 261-269.
26. Le Berre R., Faure K., Fauvel H. Apoptosis inhibition in *P. aeruginosa*-induced lung injury influences lung fluid balance. // *Intensive Care Med.* 2004. – т. 30. – №6. – С. 1204-1211.
27. Plotkowski M.C., Feliciano L.F., Machado G.B. ExoU-induced procoagulant activity in *Pseudomonas aeruginosa*-infected airway cells. // *J. Appl. Physiol.* 2008. – т. 32. – №6. – С. 1591-1598.
28. Kurahashi K., Ota S., Nakamura K., Nagashima Y. Effect of lung-protective ventilation on severe *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and sepsis in rats. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004. – т. 287. – №2. – С. L402-410.
29. Wiener-Kronish J.P., Sakuma T., Kudoh I. Alveolar epithelial injury and pleural empyema in acute *P. aeruginosa* pneumonia in anesthetized rabbits. // *Acta Pathol. Jpn.* 1993. – т. 75. – №4. – С. 1661-1669.

30. *Deng J.C., Standiford T.J.* The systemic response to lung infection. // *Clin. Chest Med.* 2005. – т. 26. – №1. – С. 1-9.
31. *Menezes S.L., Bozza P.T., Neto H.C.* Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. // *J. Appl. Physiol.* 2005. – т. 98. – №5. – С. 1777-1783.
32. *Pelosi P., Caironi P., Gattinoni L.* Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001. – т. 22. – №3. – С. 259-268.
33. *Schütte H., Lohmeyer J., Rosseau S.* Bronchoalveolar and systemic cytokine profiles in patients with ARDS, severe pneumonia and cardiogenic pulmonary oedema. // *Eur. J. Anaesthesiol.* 1996. – т. 9. - №9. – С. 1858-1867.
34. *Eisenhut M.* Conditions involving release of pro-inflammatory cytokines predispose to ARDS. // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007. – т. 24. - №9. – С. 813-814.
35. *Hamacher J., Lucas R., Lijnen H.R. et al.* Tumor necrosis factor-alpha and angiostatin are mediators of endothelial cytotoxicity in bronchoalveolar lavages of patients with acute respiratory distress syndrome. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. – №166. – С. 651–656.
36. *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. - №149. – С. 1295–1303.
37. *Matute-Bello G., Frevert C.W., Martin T.R.* Animal models of acute lung injury. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008. – т. 295. - №3. – С. L379-399.
38. *Голубев А.М., Мороз В.В., Лысенко Д.В. и соавт.* Острое повреждение легких, обусловленное тромбозом микрососудов. // *Общая реаниматология.* 2005. – т. I. - №3. – С. 17-21.
39. *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. – т. 149. – №5. - С. 1107–1111.
40. *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. – т. 160. - №6. – С. 1910–1915.
41. *Capelozzi V.L., Negri E.M., Menezes S.S. et al.* Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: inflammatory and ultrastructural morphometric analysis. // *Eur. Respir. J.* 2002. - №20. – С. P339.

42. *Bernard G.R., Artigas A., Brigham A.M. et al.* The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. – т. 149. - №3. – С. 818-824.

43. *Мороз В.В., Чурляев Ю.А.* Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. // Москва; 2006.

44. *Кузьков В.В., Суборов Е.В., Ку克林 В.Н. и соавт.* Динамика внесосудистой воды легких после пневмонэктомии по данным транспульмональной термодилуции. // *Общая реаниматология.* 2006. – т. II. - №4. – С. 34-41.

45. *Patroniti N., Bellani G., Maggioni E. et al.* Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. // *Crit. Care Med.* 2005. - №33. – С. 2547-2554.

46. *Chung F.T., Lin S.M., Lin S.Y.* Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. // *Respir. Med.* 2008. – т. 102. - №7. – С. 956-961.

47. *Phillips C.R., Chesnutt M.S., Smith S.M.* Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. // *Crit. Care Med.* 2008. – т. 36. - №1. – С. 69-73.

48. *Martin G.S., Eaton S., Mealer M., Moss M.* Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. // *Crit. Care.* 2005. – т. 9. - №2. – С. R74-82.

49. *Chen Q.H., Yang Y., Qiu H.B.* Effects of recruitment maneuvers in prone position for pulmonary or extra-pulmonary acute respiratory distress syndrome on hemodynamics in dog. // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2008. – т. 20. - №6. – С. 349-352.

50. *Pelosi P., Brazzi L., Gattinoni L.* Diagnostic imaging in acute respiratory distress syndrome. // *Curr. Opinion in Crit. Care.* 1999. - №5. – С. 9–16.

51. *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. - №213. – С. 545–552.

52. *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. - №10. – С. 2343–2350.

53. *Bellani G., Messa C., Guerra L.* Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: a [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. // *Crit. Care Med.* 2009. – т. 37. - №7. – С. 2216-2222.

54. *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. - №218. – С. 689–693.

55. *Чурляев Ю.А., Вереин М.Ю., Кан С.Л. и соавт.* Острый респираторный дистресс-синдром при тяжелой черепно-мозговой травме. // *Общая реаниматология*. 2009. – т. V. - №2. – С. 21-16.

56. *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. – т. 158. - №1. – С. 3–11.

57. *Caironi P., Cressoni M., Chiumello D.* Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. – т. 181. - №6. – С. 578-586.

58. *Ranieri V.M., Brienza N., Santostasi S. et al.* Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: role of abdominal distension. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. – т. 156. - №4 (pt. 1). – С. 1082–1091.

59. *Сундуков Д.В., Голубев А.М.* Морфология адаптационных процессов в дыхательной системе в остром периоде политравмы. // *Общая реаниматология*. 2006. - т. II. - №4. – С. 26-30.

60. *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. - №197. – С. 521–530.

61. *Santos F.B., Nagato L.K., Boechem N.M.* Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. // *J. Appl. Physiol.* 2006. – т. 100. - №1. – С. 98-106.

62. *Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, 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. – т. 164. - №2. – С. 231–236.

63. *Riva D.R., Oliveira M.B., Rzezinski A.F., Rangel G.* Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury. // *Crit. Care Med.* 2008. – т. 36. - №6. – С. 1900-1908.

64. *Pelosi P., Tubiolo D., et al.* Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. // *Am. J. Respir. Care Med.* 1998. – т. 157. - №2. – С. 387–393.

65. *Lim C.M., Kim E.K., Lee J.S. et al.* Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. // *Int. Care Med.* 2001. - №27. – С. 477–485.
66. *Rialp G., Betbese A.J., Perez-Marquez M., Mancebo J.* Short-term effects of inhaled nitric oxide and prone position in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. – т. 164. - №2. – С. 243–249.
67. *Thille A.W., Richard J.C., Maggiore S.M.* Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance. // *Anesthesiology.* 2007. – т. 106. - №2. – С. 212-7.
68. *Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L.* Prone position in acute respiratory distress syndrome. // *Eur. Respir. J.* 2002. - №20. – С. 1017–1028.
69. *Russell J.A.* Prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. // *JAMA.* 2010. – т. 303. - №9. – С. 832.
70. *Domenighetti G., Stricker H., Waldispuehl B.* Nebulised prostacyclin (PGI₂) in acute respiratory distress syndrome: impact of primary (pulmonary injury) or secondary (extrapulmonary injury) disease on gas exchange response. // *Crit. Care Med.* 2001. - №29. – С. 57–62.
71. *Rubinfeld G.D., Herridge M.S.* Epidemiology and outcomes of acute lung injury. // *Chest.* 2007. – т. 131. - №2. – С. 554-62.
72. *Каменева Е.А., Коваль С.С., Григорьев Е.В. и соавт.* Профилактика и интенсивная терапия легочных гнойно-септических осложнений при тяжелой сочетанной травме. // *Общая реаниматология.* 2008. – т. IV. - №3. – С. 44-48.
73. *Bercault N., Boulain T.* Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. // *Crit. Care Med.* 2001. – т. 29. - №12. – С. 2303–2309.
74. *Siempos I.I., Athanassa Z., Falagas M.E.* Frequency and predictors of ventilator-associated pneumonia recurrence: a meta-analysis. // *Shock.* 2008. – т. 30. - №5. – С. 487-495.
75. *Голубев А.М., Городовикова Ю.А., Мороз В.В. и соавт.* Аспирационное острое повреждение легких (экспериментальное, морфологическое исследование). // *Общая реаниматология.* 2008. – т. IV. - №3. – С. 5-8.
76. *Ferguson N.D., Frutos-Vivar F., Esteban A. et al.* Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. // *Crit. Care Med.* 2005. – т. 33. - №10. – С. 2228-2234.
77. *Киров М.Ю., Кузьков В.В., Недашковский Э.В.* Острое повреждение легких при сепсисе – патогенез и интенсивная терапия. // Архангельск: СГМУ, 2004.

78. Мороз В.В., Власенко А.В., Закс И.О. и др. Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром. // В кн.: Мороз В.В. (ред.) Труды НИИ ОР РАМН (Фундаментальные проблемы реаниматологии). - Москва, 2000. - С. 186-217.
79. Niederman M.S., Fein A.M. The interaction of infection and the adult respiratory distress syndrome. // Crit. Care Clin. 1986. – т. 2. - №3. – С. 471-495.
80. Agarwal R., Agarwal 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. – т. 130. - №3. – С. 724-729.
81. Hudson L.D., Steinberg K. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. // Chest. 1999. - №116. – С. 74S-82S.
82. Afessa B., Green B. Clinical course, prognostic factors, and outcome prediction for HIV patients in the ICU – the PIP (Pulmonary complications, ICU support, and Prognostic factors in hospitalized patients with HIV) study. // Chest. 2000. - №118. – С. 138-145.
83. Еременко А.А., Зорин Д.Е., Егоров В.М. и соавт. Профилактика нозокомиальной пневмонии в послеоперационном периоде с использованием дыхательных фильтров при искусственной вентиляции легких. // Общая реаниматология. 2007. – т. III. - №3. – С. 95-100.
84. Valencia M., Torres A. Ventilator-associated pneumonia. // Curr. Opin. Crit. Care. 2009. – т. 15. - №1. - 30-5.
85. Mannes G.P., Boersma W.G., Baur C.H. et al. Adult respiratory distress syndrome (ARDS) due to bacteraemic pneumococcal pneumonia. // Eur. Respir. J. 1991. – т. 4. - №4. – С. 503-504.
86. Fruchtman S.M., Gombert M.E., Lyons H.A. Adult respiratory distress syndrome as a cause of death in pneumococcal pneumonia. Report of ten cases. // Chest. 1983. - №83. – С. 598-601.
87. Irwin R.S., Rippe J.M. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. // Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
88. Cohen J., Powderly W.G. Infectious diseases. // Edinburgh: Mosby; 2004.
89. van Leeuwen H.J., Boereboom F.T.J., Pols M.A. Factors predicting survival for HIV-infected patients with respiratory failure. // The Netherlands J. Med. 2000. – т. 57. - №3. – С. 74-81.
90. Dreyfuss D., Ricard J.-D. Acute lung injury and bacterial infection. // Clin. Chest Med. 2005. - №26. – С. 105-112.

91. *Concepción M., Antoni T., Mustafa E.-E. et al.* Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. // *Crit. Care Med.* 1999. – т. 27. - №9. – С. 1745-1753.
92. *Conway M.A., Kefala K., Wilkinson T.S.* Diagnostic importance of pulmonary interleukin-1beta and interleukin-8 in ventilator-associated pneumonia. // *Thorax.* 2010. – т. 65. - №3. – С. 201-207.
93. *Байгозина Е.А., Совакин В.И., Долгих Т.И.* Провоспалительные цитокины у больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией. // *Цитокины и воспаление.* 2007. - №2. – С. 17-20.
94. *Schmidt R., Markart P., Ruppert C.* Time-dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in acute respiratory distress syndrome due to pneumonia or aspiration. // *Respir. Res.* 2007 – т. 27. - №8. – С. 55.
95. *Lee K.S., Choi Y.H., Kim Y.S.* Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid from ARDS patients with regard to apoptosis. // *Respir. Med.* 2008. – т. 102. -№3. – С. 464-469.
96. *Mascellino M.T., Delogu G., Pelaia M.R.* Reduced bactericidal activity against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* of blood neutrophils from patients with early adult respiratory distress syndrome. // *J. Med. Microbiol.* 2001. – т. 50. - №1. –С. 49-54.
97. *Waterer G.W., Quasney M.W., Cantor R.M., Wunderink R.G.* Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. – т. 163. - №7. – С. 1599-604.
98. *Сальникова Л.Е., Смелая Т.В., Мороз В.В. и соавт.* Гены детоксикации ксенобиотиков и их роль в развитии пневмонии. // *Общая реаниматология.* 2008. – т. IV. - №6. – С. 9-15.
99. *Gong M.N.* Genetic epidemiology of acute respiratory distress syndrome: implications for future prevention and treatment. // *Clin. Chest Med.* 2006. – т. 27. - №4. – С. 705-724.
100. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. // *N. Engl. J. Med.* 2000. - №342. – С. 1301–1308.
101. *Determann R.M., Royakkers A., Wolthuis E.K.* Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. // *Crit. Care.* 2010. – т. 14. - №1.- С. R1.
102. *Lachmann R.A., van Kaam A.H., Haitsma J.J., Lachmann B.* High positive end-expiratory pressure levels promote bacterial translocation in experimental pneumonia. // *Int. Care Med.* 2007. – т. 33. - №10. – С. 1800-1804.

103. *van Kaam A.H., Lachmann R.A., Herting E.* Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. – т. 169. - №9. – С. 1046-1053.
104. *Savel R.H., Yao E.C., Gropper M.A.* Protective effects of low tidal volume ventilation in a rabbit model of *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung injury. // *Crit. Care Med.* 2001. – т. 29. - №2. – С. 392–398.
105. *Schortgen F., Bouadma L., Joly-Guillou M.L.* Infectious and inflammatory dissemination are affected by ventilation strategy in rats with unilateral pneumonia. // *Int. Care Med.* 2004. – т. 30. - №4. – С. 693-701.
106. *Bregeon F., Roch A., Delpierre S. et al.* Conventional mechanical ventilation of healthy lungs induced pro-inflammatory cytokine gene transcription. // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2002. - №132. – С. 191-203.
107. *Michelet P., D'Journo X.B., Roch A. et al.* Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. // *Anesthesiology.* 2006. - №105. – С. 911-919.
108. *Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H.* Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. // *JAMA.* 2008. – т. 299. - №6. – С. 637-645.
109. *Рябов Г.А.* Синдромы критических состояний. // М.:Медицина; 1994.
110. *Рябов Г.А.* Гипоксия критических состояний. // М.:Медицина; 1988.
111. *Уэст Дж.* Патофизиология органов дыхания. // М.:БИНОМ; 2008.
112. *Грунни М.* Патофизиология легких. // Москва:БИНОМ; 2001.
113. *Rea-Neto A., Youssef N.C., Tuche F.* Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. // *Crit. Care.* 2008. – т. 12. - №2. – С. R56.
114. *Chastre J., Trouillet J.L., Vuagnat A.* Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. – т. 157. - №4. – С. 1165-1172.
115. *Kourenti D., Lisboa T., Brun-Buisson C.* Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. // *Crit. Care Med.* 2009. – т. 37. - №8. – С. 2360-2368.
116. *Pugin J., Auckenthaler R., Mili N., Janssens J.P.* Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and bronbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991. – т. 143. - №5. – С. 1121-1129.

117. Luna C. M., Blanzaco D., Niederman M. S. et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. // *Crit. Care Med.* 2003. – т. 31. - №3. – С. 676–682.
118. Tejerina E., Esteban A., Fernández-Segoviano P. Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: comparison with autopsy findings. // *J. Crit. Care.* 2010. – т. 25. - №1. – С. 62-68.
119. Croce M.A. Diagnosis of acute respiratory distress syndrome and differentiation from ventilator-associated pneumonia. // *The Am. J. Surg.* 2000. – т. 179. - №2. – С. 26-29.
120. Fagon J.-I. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia: fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage is essential. // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006. - №27. – С. 34-44.
121. Rello J., Gallego M., Mariscal D. et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1997. - т. 156. - №1. – С. 196-200.
122. Delclaux C., Roupie E., Blot F. et al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. – т. 156. - №4. – С. 1092-1098.
123. Prats E., Dorca J., Pujol M. Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. // *Eur. Respir. J.* 2002. - №19. – С. 944-951.
124. Голубев А.М., Смелая Т.В., Мороз В.В. и соавт. Провоспалительные цитокины при пневмониях различного генеза. // *Общая реаниматология.* 2007. – т. III. - №3. – С. 72-76.
125. Charles P.E., Kus E., Aho S. et al. Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report. // *BMC Infect Dis.* 2009. - №9. – С. 49.
126. Gibot S., Cravoisy A., Dupays R. Combined measurement of procalcitonin and soluble TREM-1 in the diagnosis of nosocomial sepsis. // *Scand. J. Infect. Dis.* 2007. – т. 39. - №6-7. – С. 604-608.
127. Смелая Т.В., Мороз В.В., Голубев А.М. Клинико-морфологические особенности пнозокомиальной пневмонии у больных с перитонитом. // *Общая реаниматология.* 2008. – т. IV. - №3. – С. 59-65.
128. Corley D.E., Kitrland S.H., Winterbauer R.H. et al. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologist: analysis of a gold standard. // *Chest.* 1997. – т. 112. – №2. - С. 458-465.

129. *Flabouris A., Myburgh J.* The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. // *Chest.* 1999. – т. 115. - №3. – С. 811-817.
130. *Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M., Flick M.R.* An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988. – т. 138. - №3. – С. 720-723.
131. *Matthay M.A.* Conference summary: acute lung injury. // *Chest.* 1999. – т. 116. - №1(Suppl). – С. 119S-126S.
132. *Чеченин М.Г., Чурляев Ю.А., Мартыненко В.Я.* Динамика растяжимости легких - грудной клетки при остром повреждении легких. // В кн.: Мороз В.В. (ред.) Труды НИИ ОР РАМН (Фундаментальные проблемы реаниматологии). Москва, 2001. С. 244-257.
133. *Esteban A., Fernández-Segoviano P., Frutos-Vivar F.* Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. // *Ann. Int. Med.* 2004. – т. 141. - №6. – С. 440-445.
134. *Meade M.O., Guyatt G.H., Cook R.J.* Agreement between alternative classifications of acute respiratory distress syndrome. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. – т. 163. - №2. – С. 490-493.
135. *Bone R.C., Maunder R., Slotman G. et al.* An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome: the PaO₂/FiO₂ ratio and its response to conventional therapy. // *Chest.* 1989. – т. 96. - №4. – С. 849-851.
136. *Shoemaker W.C., Appel P., Czer L.S. et al.* Pathogenesis of respiratory failure (ARDS) after hemorrhage and trauma: I. Cardiorespiratory patterns preceding the development of ARDS. // *Crit. Care Med.* 1980. – т. 8. - №9. – С. 504-512.
137. *Галстян Г.М., Серебринский И.И., Сахибов Я.Д., Городецкий В.М.* Роль исследования центральной гемодинамики внутригрудных волевических показателей в дифференциальной диагностике острой дыхательной недостаточности. // В кн. Беломорский симпозиум 23-24.06.2005. Архангельск. 2005. С. 12-15.
138. *Кузьков В.В., Киров М.Ю.* Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. // Архангельск: Правда Севера; 2008.
139. *Boussat S., Jacques T., Levy B.* Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. // *Int. Care Med.* 2002. – т. 28. - №6. – С. 712-718.
140. *Ferguson N.D., Davis A.M., Slutsky A.S., Stewart T.E.* Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. // *J. Crit. Care.* 2005. – т. 20. - №2. – С. 147-154.

141. *Mitchell J.P., Schuller D., Calandrino F.S. et al.* Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. – т. 145. - №5. – С. 990–998.
142. *Lange N.R., Schuster D.P.* The measurement of lung water. // *Crit. Care.* 1999. – т. 3. - №2. – С. 19-24.
143. *Berkowitz D.M., Danai P.A., Eaton S. et al.* Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. // *Crit. Care Med.* 2008. – т. 36. - №6. – С. 1803-1809.
144. *Fu-Tsai C., Shu-Min L., Shinn-Yn L. et al.* Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. // *Resp. Med.* 2008. - №102. – С. 956–961.
145. *Patroniti N., Bellani G., Maggioni E. et al.* Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. // *Crit. Care Med.* 2005. - №33. – С. 2547-2554.
146. *Eisenberg P.R., Hansbrough J.R., Anderson D. et al.* A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. // *Am. Rev. Resp. Dis.* 1987. – т. 136. - №3. – С. 662–668.
147. *Власенко А.В., Остапченко Д.А., Павлов Д.П. и соавт.* Особенности патогенеза и эффективности терапии острого респираторного дистресс-синдрома. // В кн.: Тезисы докладов XI Съезда Федерации анестезиологов-реаниматологов России. Москва. 2008. С. 508-509.
148. *Sakka G., Klein M., Reinhart K. et al.* Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. // *Chest.* 2002. – т. 122. - №6. – С. 2080–2086.
149. *Matthay M.* Measurement of extravascular lung water in patients with pulmonary edema. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008. – т. 294. - №6. – С. 1021-1022.
150. *Isakow W., Schuster D.P.* Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006. – т. 291. - №6. – С. 1118-1131.
151. *Smetkin A.A., Kirov M.Y., Kuzkov V.V.* Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during off-pump coronary surgery. // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009. – т. 53. - №4. – С. 505-514.
152. *Saheed K., Ronald J.T., Groeneveld J.* Transpulmonary dilution-derived extravascular lung water as a measure of lung edema. // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2007. - №13. - С. 303–307.

153. *Renkin E.* Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. // *Am. J. Physiol.* 1986. - №250. – С. H706–H710.
154. *Bhattacharya J., Gropper M.A., Shepard J.M.* Lung expansion and the perialveolar interstitial pressure gradient. // *J. Appl. Physiol.* 1989. - №66. – С. 2600–2605.
155. *Ware L., Matthay M.* Clinical practice. Acute pulmonary edema. // *N. Engl. J. Med.* 2005. – т. 353. - №36. – С. 2788-2796.
156. *Göran H., Marco L.* Lymphatics and lymph in ALI. // *Curr. Opin. Crit. Care* 2008. – т. 14. - №1. – С. 31–36.
157. *Martin G., Eaton S., Mealer M. et al.* Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. // *Crit. Care.* 2005. – т. 9. - №2. – С. 74–82.
158. *Козлов И.А., Романов А.А.* Биомеханика дыхания, внутрилегочная вода и оксигенирующая функция легких во время неосложненных операций с искусственным кровообращением. // *Общая реаниматология.* 2007. – т. III. - №3. – С. 17-22.
159. *Groeneveld A.B., Polderman K.H.* Acute lung injury, overhydration or both? // *Crit. Care.* 2005. – т. 9. - №2. – С. 136–137.
160. *Fernández-Mondéjar E., Castaño-Pérez J., Rivera-Fernández R. et al.* Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung. // *J. Crit. Care.* 2003. – т. 18. - №4. – С. 253-258.
161. *Julien M., Flick M.R., Hoeffel J.M. et al.* Accurate reference measurement for postmortem lung water. // *J. Appl. Physiol.* 1984. - т. 56. - №1. – С. 248-253.
162. *Katzenelson R., Perel A., Berkenstadt H et al.* Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. // *Crit Care Med.* 2004. – т. 32. - №7. – С. 1550-1554.
163. *Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P. et al.* What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. – т. 164. - №9. – С. 1701-1711.
164. *Cuttillo A.G., Morris A.H., Ailion D.C. et al.* Assessment of lung water distribution by nuclear magnetic resonance. A new method for quantifying and monitoring experimental lung injury. // *Am. Rev. Resp. Dis.* 1988. - №137. – С. 1371–1378.
165. *MacLennan F.M., Foster M.A., Smith F.W. et al.* Measurement of total lung water from nuclear magnetic resonance images. // *Br. J. Radiol* 1986. – т. 59. - №702. – С. 553-560.
166. *Schuster D.P.* Positron emission tomography: theory and its application to the study of lung disease. // *Am. Rev. Resp. Dis.* 1989. – т. 139. – №3. - С. 818–840.

167. *Neeb D., Kunz R.P., Ley S.* Quantification of pulmonary blood flow (PBF): validation of perfusion MRI and nonlinear contrast agent (CA) dose correction with H(2)15O positron emission tomography (PET). // *Magn. Reson. Med.* 2009. – т. 62. - №2. – С. 476-487.
168. *Kunst P., Noordegraaf A., Raaijmakers A.* Electrical impedance tomography in the assessment of extravascular lung water in noncardiogenic acute respiratory failure. // *Chest* 1999. – т. 116. - №6. – С. 1695-1702.
169. *Picano E., Frassi F., Agricola E. et al.* Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006. – т. 19. - №3. – С. 356-363.
170. *Roch A., Michelet P., D'journo B. et al.* Accuracy and limits of transpulmonary dilution methods in estimating extravascular lung water after pneumonectomy. // *Chest.* 2005. – т. 128. - №2. – С. 927-933.
171. *Effros R.M., Pornsuriyasak P., Porszasz J.* Indicator dilution measurements of extravascular lung water: basic assumptions and observations. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008. – т. 294. - №6. – С. L1023-L1031.
172. *Schreiber T., Huster L., Schwarzkopf K. et al.* Lung perfusion affects preload assessment and lung water calculation with the transpulmonary double indicator method. // *Int. Care Med.* 2001. – т. 27. - №11. – С. 1814–1818.
173. *Deeren D., Dits H., Daelemans R. et al.* Effect of pleural fluid on the measurement of extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. // *Clin. Int. Care.* 2004. - т. 15. - №4. – С. 119 – 122.
174. *Michard F.* Volume management using dynamic parameters: the good, the bad, and the ugly. // *Chest.* 2005. – т. 128. - №4. – С. 1902-1903.
175. *Monnet X., Anguel N., Osman D. et al.* Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. // *Int. Care Med.* 2007. - №33. – С. 448–453.
176. *Groeneveld J., Verheij J.* Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS. // *Int. Care Med.* 2006. - №32. – С. 1315–1321.
177. *van der Heijden M., Groeneveld A.B.* Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of pulmonary capillary permeability in nonseptic critically ill patients. // *J. Crit. Care.* 2010. – т. 25. - №1. – С. 16-22.
178. *Morisawa K., Taira Y.* Assessment of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability evaluated by the pulse contour cardiac output in systemic inflammatory response syndrome patients. // *Crit. Care.* 2007. – т. 11. - №2. - P286.

179. *Rubinfeld G.D., Caldwell E., Granton J. et al.* Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. // *Chest*. 1999. – т. 116. - №5. – С. 1347-1353.
180. *Kellum J.A., Kong L., Fink M.P. et al.* Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis. // *Arch. Int. Med.* 2007. – т. 167. - №15. – С. 1655-1663.
181. *Newman V., Gonzalez R., Matthay M., Dobbs L.* HTI56, an integral apical membrane protein of the human alveolar type I cell, is a biochemical marker of acute lung injury. // *Chest*. 1999. – т. 116. - №1. – С. 35S-36S.
182. *Власенко А.В.* Этиология и патогенез синдрома острого паренхиматозного поражения легких у больных в критическом состоянии. // В кн.: Мороз В.В. (ред.) Труды НИИ ОР РАМН (Фундаментальные проблемы реаниматологии). Москва. 2001. С. 36-57.
183. *Рябов Г.А., Чилина Т.Ю., Дорохов С.И. и соавт.* Современные бронхологические методы исследования в системе диагностики синдрома дыхательных расстройств взрослых. // *Анестезиология и реаниматология*. 1998. - №3. – С. 27-31.
184. *Григорьев Е.В., Чурляев Ю.А., Разумов А.С.* Биомаркеры острого повреждения легких. // *Общая реаниматология*. 2006. – т. II. - №4. – С. 94-100.
185. *Donati S.Y., Papazian L.* Role of open-lung biopsy in acute respiratory distress syndrome. // *Curr. Opin. Crit. Care*. 2008. – т. 14. - №1. – С. 75-79.
186. *Baumann H.J., Kluge S., Balke L.* Yield and safety of bedside open lung biopsy in mechanically ventilated patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. // *Surgery*. 2008. – т. 143 - №3. – С. 426-433.
187. *Patel S., Karpaliotis D., Ayas N.* The role of open-lung biopsy in ARDS. // *Chest*. 2004. – т. 125. - №1. – С. 197-202.
188. *Malhotra A., Patel S.* Lung biopsy in ARDS: is it worth the risk? // *Crit. Care*. 2006. – т. 10. - №4. – С. 160.
189. *Schreiter D., Reske A., Stichert B.* Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma. // *Crit. Care Med*. 2004. – т. 32. - №4. – С. 968-975.
190. *Lewis J.F., Veldhuizen R.A.* The future of surfactant therapy during ALI/ARDS. // *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2006. – т. 27. - №4. – С. 377-388.
191. *Davies A., Jones D., Bailey M. et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009. – т. 302. - №17. – С. 1888-1895.
192. *Antonelli M., Azoulay E., Bonten M.* Year in review in Intensive Care Medicine 2009. Part III: mechanical ventilation, acute lung injury and respiratory distress syndrome, pediatrics, ethics, and miscellanea. // *Int. Care Med*. 2010. – т. 36. - №4. – С. 567-584.

193. *Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. // *Chest*. 1992. – т. 101. - №6. – С. 1644-1655.

194. *Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.* APACHE II: a severity of disease classification system. // *Crit. Care Med*. 1985. – т. 13. - №10. – С. 818-829.

195. *Власенко А.В., Остапченко Д.А., Мещеряков Г.Н., Осипов П.Ю.* Респираторная поддержка с ограничением дыхательного объема и пикового давления у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. // *Общая реаниматология*. 2005. – т. I. - №5. – С. 49-56.

196. *Власенко А.В., Остапченко Д.А., Мороз В.В. и соавт.* Применение сурфактанта-VL у взрослых больных с острым респираторным дистресс-синдромом. // *Общая реаниматология*. 2005. – т. I. - №6. – С. 21-29.

197. *Марченков Ю.В., Измайлов В.В., Козлова Е.М., Богомолов П.В.* Эффективность “открытия альвеол” у больных с острым повреждением легких и сопутствующим пневмотораксом. // *Общая реаниматология*. 2009. – т. V. - №2. – С. 17-20.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Смелая Т.В. Острое повреждение легких при пневмониях (обзор) // *Общая реаниматология*. 2008. – т. IV. – №3. – С. 77-82.
2. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н. Отек легких: классификация, механизмы развития, диагностика // *Общая реаниматология*. 2009. – т. V. – №1. – С.83-89.
3. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Zarjucky Yu.V. Extravascular lung water index to play a significant role in differential diagnosis of acute lung injury and pneumonia // *Мат. конф. Novinky v anesteziologii a intenzivnej medicine. Zbornik vychadza pri prilezitosti 16. medzinarodnego kongresu Slovenskej spolocnosti anesteziologie a intensivnej mediciny komanom v Piestanoch 20-22 maja 2009*. 2009. Пиештяны. С. 236-237.
4. Goloubev A.M., Smelaya T.V., Moroz V.V., Popov A.A., Kuzovlev A.N., Tolbatov A.A. Primary and nosocomial pneumonias: clinical and morphological analysis // *Мат. конф. Novinky v anesteziologii a intenzivnej medicine. Zbornik vychadza pri prilezitosti 16. medzinarodnego kongresu Slovenskej spolocnosti anesteziologie a intensivnej mediciny komanom v Piestanoch 20-22 maja 2009*. 2009. Пиештяны. С. 64-65.
5. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Заржецкий Ю.В. Дифференциальная диагностика пневмонии и острого повреждения легких // *Мат. Всероссийской конференции с международным участием “Беломорский Симпозиум III”*. 2009. Архангельск. С. 81.
6. Кузовлев А.Н. Острый респираторный дистресс-синдром при нозокомиальной пневмонии // *Мат. конф. “Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии”*. 2009. М. С. 41.
7. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г., Смелая Т.В. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии // *Общая реаниматология*. 2009. – т. V. – №6. – С. 5-12.
8. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Goloubev A.M. On the diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonias. *Мат. конф. 30th International Symposium on intensive care and emergency medicine*. 2010. Брюссель. S29.

126-11

127