

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС- СИНДРОМ: ОБЗОР ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS-SYNDROME: A REVIEW OF EVIDENCE-BASED RESEARCH

L. Zavertaylo

L. Tarasenko

O. Arslanov

N. Kazimagomedova

Summary. Despite considerable progress in understanding the pathogenesis and development of intensive therapies for ARDS, mortality of patients with this disorder remains unacceptably high. From the whole spectrum of respiratory and drug therapy of ARDS a proven positive effect on clinical outcomes have a strategy of "safe" mechanical ventilation, mechanical ventilation in the prone position, a restrictive strategy of infusion therapy.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, Acute lung injury, operating.

Завертайло Леонид Леонидович

К.м.н., БУ «Сургутская клиническая
травматологическая больница»
zavertailo@yandex.ru

Тарасенко Любовь Леонидовна

К.м.н., доцент, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский
государственный университет»
lyubtarasenko@yandex.ru

Арсланов Оразманбет Зейнадинович

Врач анестезиолог-реаниматолог, БУ «Сургутская
клиническая травматологическая больница»
orasmanbeto@mail.ru

Казимагомедова Наиля Камильевна

Врач анестезиолог-реаниматолог, БУ «Сургутская
клиническая травматологическая больница»
nakanaikoshdec@yandex.ru

Аннотация. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза и разработке методов интенсивной терапии ОРДС, летальность пациентов с данной патологией остается неприемлемо высокой. Из всего спектра респираторной и медикаментозной терапии ОРДС доказанным положительным эффектом на клинические исходы обладают стратегия «безопасной» ИВЛ, ИВЛ в положении на животе, ограничительная стратегия инфузионной терапии.

Ключевые слова: ОРДС, Острое легочное повреждение, Острая дыхательная недостаточность, Индекс оксигенации, Некардиогенный отек легких, Легочный комплайнс, Стратегия «безопасной ИВЛ», Положительное давление в конце выдоха, ИВЛ в прон- позиции, Маневр рекрутирования альвеол.

Актуальность и эпидемиология острого респираторного дистресс- синдрома (ОРДС)

Острый респираторный дистресс- синдром (ОРДС) — одно из осложнений жизнеугрожающих состояний — остро возникающее диффузное воспалительное поражение легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности (ОДН) (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры паренхимы легких, нарушения сосудистой проницаемости, уменьшения массы аэрированной легочной ткани [1]. ОРДС сопровождается характерными патофизиологическими и клиничко-рентгенологическими изменениями, которые не могут быть объяснены повышением давления в левом предсердии и/или легочной капиллярной гипертензией, но могут сосуществовать с ней [2].

По данным «The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network» (NHLBI ARDS Network) частота ОРДС достигает 79,0–86,2 на 100 000 человек в год [1, 3, 4]. Исключительная важность проблемы ОДН для реанимационных отделений известна с 70-х годов XX века. Национальная программа США по исследованию синдрома ОДН показала, что он наблюдался у одной трети умерших после тяжелых хирургических заболеваний [5]. Летальность пациентов с ОРДС в конце 80-х годов XX века достигала 60–70%, за последние три десятилетия снизилась, но все еще остается неприемлемой: 30–40% [3]. Факторами риска летального исхода являются сопутствующее поражение других органов и систем, пожилой возраст, значительное снижение индекса оксигенации (отношение PaO₂/FiO₂), септический шок, сопутствующие заболевания печени, низкий балл по шкалам APACHE, SOFA, Glasgo [1, 3]. Летальность при ОРДС возрастает до 63%, если в патологический процесс вовлекается еще один орган, до 91% при поражении двух органов и до 97% при

поражении трех- четырех органов. Летальность также существенно увеличивается с возрастом: умирают 85% больных старше 65 лет, даже если ОРДС — единственный патологический синдром [5].

Наиболее частыми отдаленными последствиями ОРДС являются когнитивные и эмоциональные расстройства, мышечная дистрофия, снижение качества жизни, сохраняющиеся до 2 лет после выписки. Функция легких в основном восстанавливается через 6 месяцев за исключением стойкого снижения диффузионной способности легких в отношении окиси углерода [4].

Этиология ОРДС

ОРДС описан Campbell G.S. (1976) как синдром, возникающий в результате травматических повреждений [5]. Однако травма — не единственная причина ОРДС. Этиологические факторы гетерогенны, условно разделяются на прямые (вызывают прямое повреждение), и непрямые, которые вызывают вторичное, опосредованное повреждение легких. К первым относят легочные инфекции, аспирационную пневмонию, ингаляцию токсических веществ, ушиб легкого, все виды эмболии легких, утопление, реперфузионное повреждение. К непрямым причинам ОРДС относят сепсис, шок, тяжелую травму, острый панкреатит, массивные гемотрансфузии, искусственное кровообращение, острые отравления, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ожоги, уремию, эклампсию, состояние после кардиоверсии, инфаркт кишечника, термические повреждения, обширные хирургические вмешательства, сердечно- легочную реанимацию. Среди прямых и опосредованных этиологических факторов доминирует сепсис — 40% всех случаев ОРДС [1, 4], в числе послеоперационных дыхательных осложнений частота ОРДС может достигать 25% [6].

Патогенез ОРДС

ОРДС — воспалительный ответ легких на повреждение. Первоначальным звеном в патологической цепи является дисфункция клеток эндотелия, формирующая некардиальный отёк лёгких. На завершающем этапе обнаруживается дисфункция и клеток эндотелия и клеток эпителия, которая проявляется развернутой клиникой ОРДС. Главная роль в патогенезе и прогрессировании синдрома принадлежит нейтрофилам, которые являются источником воспалительных медиаторов, препятствующих разрешению легочного и системного воспалительного процессов. Клинические исследования показали увеличение летальности среди пациентов, у которых сохранялась повышенная концентрация в бронхоальвеолярной лаважной жидкости интерлейки-

нов IL- 6, IL- 8, IL- 1, фактора некроза опухоли во время всего курса лечения [4]. Повреждение альвеоло- капиллярной мембраны происходит вследствие: 1) задержки легочным эндотелием микроагрегатов со снижением легочной капиллярной перфузии; 2) деструкции задержанных продуктов с образованием медиаторов воспаления, повреждающих интерстиций; 3) ингаляции токсинов или микробной флоры, повреждающих альвеолоциты и легочный сурфактант [2].

Следующим звеном патогенеза ОРДС является формирование синдрома капиллярной утечки с выходом в интерстициальное и альвеолярное пространство жидкости и белков плазмы крови и развитием некардиогенного отека легких [2]. Повышение проницаемости эндотелия легочных капилляров, формирующее некардиогенный отек легких, обычно первое распознаваемое проявление острого повреждения лёгких (ОПЛ). Некардиогенный отек легких приводит к нарастающему снижению легочных объемов и податливости, следствием которых является низкое, но определяемое вентиляционно- перфузионное отношение (V/Q) в зависимом лёгком и гипоксемия, поддающаяся лечению повышением фракции кислорода во вдыхаемой смеси [4].

Дальнейшее прогрессирование синдрома ОРДС характеризуется вовлечением в патологический процесс альвеолоцитов I и II типа, дисфункция которых приводит к микроателектазированию и шунтированию крови в легких [2, 4]. Альвеолоциты I типа являются структурными элементами аэрогематического барьера, через которые осуществляется газообмен, их дисфункция является причиной появления отечной жидкости в альвеолах, а также снижения податливости легких вследствие нарушения геометрической стабильности альвеол и ухудшения растяжимости самих альвеолоцитов [4].

Альвеолоциты II типа (большие секреторные альвеолоциты), вырабатывают сурфактант, вещество гликолипиднопротеиновой природы, который состоит из двух частей (фаз). Нижняя (гипофаза), образована тубулами, формирующими решетчатую структуру, которая сглаживает неровности поверхности эпителия альвеол. Поверхностная фаза сурфактанта (апофаза) формирует фосфолипидный монослой с ориентацией гидрофобных частей молекул в сторону полости альвеолы. Альвеолоциты II типа более устойчивы к повреждению, обладают способностью к восстановлению, их дисфункция приводит к необратимому повреждению легких. Последнее имеет два клинически распознаваемых проявления: существенное снижение легочного комплайенса и альвеолярное ателектазирование, как результат дисфункции сурфактантового комплекса [4].

Альвеолярное ателектазирование (в англоязычной литературе — распространенный коллапс гравитационно-зависимых альвеол) формирует обширные зоны перфузируемых, но не вентилируемых альвеол, в которых V/Q равняется 0, следствием чего является гипоксия, резистентная к оксигенотерапии. Развитие гипоксемии, резистентной к оксигенотерапии и существенное снижение легочного комплайенса являются патогномичными признаками ОРДС [4]. Таким образом, клинические проявления ОРДС включают ухудшение оксигенирующей функции, обнаружение диффузных инфильтратов на рентгенограмме, уменьшение функциональной остаточной емкости и растяжимости легких. Перечисленные симптомы являются следствием диффузной дисфункции клеток паренхимы [4]. Завершающей фазой патологического процесса являются нарушение доставки кислорода к органам с развитием полиорганной недостаточности и фиброз легких [2].

Согласно современным представлениям, синдром ОРДС имеет следующую стадийность развития:

1. стадия повреждения: гипервентиляция, дыхательный алкалоз, начальная гипоксемия — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) от 80 до 270 мм рт. ст. При рентгенологическом исследовании на рентгенограмме легких — усиление легочного рисунка, слабо дифференцируются хлопьевидные тени, диагностика малоинформативна. При компьютерной томографии определяются изменения легочной ткани по типу «матового стекла».
2. ранняя прогрессирующая стадия — одышка, умеренная гипоксемия (PaO_2 от 60 до 70 мм рт. ст.), увеличение шунта до 10–15%. При рентгенологическом исследовании выявляются двухсторонние, симметричные очаговые инфильтраты. При компьютерной томографии определяется билатеральное диффузное затемнение по типу «матового стекла» с признаками бронхографии;
3. поздняя прогрессирующая стадия — нарастание одышки и гипоксемии, ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.), шунт 20–30%. При рентгенологическом — диффузные инфильтраты субтотальные, тотальные, преимущественно в латеральных отделах, высокой интенсивности, что не позволяет дифференцировать легочной рисунок, бронхография сохраняется. При компьютерной томографии наблюдается довольно обширная консолидация легочной ткани, сегментарные и субсегментарные бронхи прослеживаются;
4. терминальная стадия — прогрессирует полиорганная недостаточность, сохраняется гипоксемия, метаболический ацидоз. При рентгенологическом исследовании неоднородное затемнение легочной ткани с участками уплотнения за счет

фиброза. При компьютерной томографии ретикулярный рисунок, деформация бронхососудистого рисунка.

Диагностика

На протяжении последних пяти десятилетий представления о диагностических критериях ОРДС неоднократно менялись. Первое описание ОРДС, вероятно, принадлежит Laennec (1821), который данное состояние определил как «идеопатический отек легких». В англоязычной европейской литературе автором синдрома считают Ausbach с соавторами (1967), которые обобщили результаты наблюдений 12 случаев ОДН с высокой летальностью и сходной клинической картиной: тяжелая одышка, цианоз, резистентность к оксигенотерапии, снижение легочного комплайенса, двухсторонние инфильтраты на рентгенограмме легких. Именно с этого времени парадигма ОРДС включает в себя при наличии факторов риска тяжелую гипоксемию, резистентную к оксигенотерапии, билатеральные инфильтраты в легких, при условии исключения кардиогенных причин данного состояния.

Murray с соавторами (1988) предложили «расширенные дефиниции ОРДС» — оценку четырех клинических признаков по шкале от нуля до четырех: 1) степень консолидации в четырех квадрантах фронтальной рентгенограммы легких, 2) выраженность гипоксемии по отношению PaO_2/FiO_2 , 3) величину положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) — в англоязычной литературе обозначается как «PEEP» — («positive end expiratory pressure»), 4) величину комплайенса.

Позднее американско-европейский консенсус (1994) предложил следующие диагностические признаки ОРДС: 1) острое начало, 2) билатеральные инфильтраты в легких (рентгенологическая картина отека легких), 3) среднее давление в легочной артерии менее 18 мм рт. ст., или отсутствие доказательств повышения давления в левом предсердии, 3) гипоксия вне зависимости от уровня ПДКВ, 4) трактовка тяжести гипоксии как ОЛП, если $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст., или как ОРДС, если $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст. [4].

Современные диагностические критерии ОРДС («Берлинская дефиниция ОРДС») сформулированы Европейским Обществом Интенсивной медицины (ESCM), приняты на согласительной конференции в Берлине (2011) [1]. В «Берлинской дефиниции ОРДС» используются те же диагностические критерии, но есть и существенные отличия от американско-европейского консенсуса: 1) гипоксия стандартизована по уровню ПДКВ, оценка PaO_2/FiO_2 выполняется при ПДКВ > 5 мм рт. ст., 2) определение «ОЛП» не используется, вместо разделения

патологического процесса на ОЛП и ОРДС, предложено оценить тяжесть гипоксемии по трехступенной шкале. Нарушение оксигенации расценивается как:

1. легкое, если $(200 < PaO_2/FiO_2 < 300)$ мм рт. ст. при ПДКВ ≥ 5 см вод. ст.;
2. средней тяжести, если $(100 < PaO_2/FiO_2 < 200)$ мм рт. ст. при ПДКВ > 5 см вод. ст.;
3. тяжелое, если $PaO_2/FiO_2 < 100$ мм рт. ст. при ПДКВ > 5 см вод. ст.

Методы интенсивной терапии ОРДС

Методы интенсивной терапии ОРДС условно можно разделить на респираторные и нереспираторные (медикаментозные). К респираторным методам относят стратегию «безопасной ИВЛ», подбор оптимального ПДКВ, положение на животе — prone positioning, маневры рекрутирования альвеол. К нереспираторным методам интенсивной терапии ОРДС относят оксид азота, «стратегию» инфузионной терапии, кетоконазол, лизофиллин, кортикостероиды, альбутерол, розувастатин.

Стратегия «безопасной ИВЛ»

Стратегия «безопасной ИВЛ» включает ограничение дыхательного объема (Vt) от 4 до 6 мл/кг идеальной массы тела (ИМТ), создание давления плато инспираторного открытия дыхательных путей не выше 30 см вод. ст. и поддержание положительного ПДКВ, и фракции вдыхаемого кислорода (FiO2) достаточных для достижения PaO2 на уровне от 55 до 80 мм рт. ст. [8]. В прошлом рекомендовали ИВЛ с большим Vt: от 10 до 15 мл/кг для гарантированно нормальных показателей кислотно — щелочного состояния крови. Позже было доказано, что использование больших дыхательных объемов приводит к повреждению легких от перерастяжения, возникновению локального и системного воспалительных ответов вследствие механического воздействия. С целью сравнения традиционной стратегии ИВЛ с Vt 12 мл/кг ИМТ с «протективной» стратегией ИВЛ с использованием Vt 6 мл/кг ИМТ международной организацией «NHLBI ARDS Network» было проведено мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) «ARMA» («Lower Tidal Volume Trial») (1996–1999). В исследовании включали пациентов с ОРДС 10 академических центров с 75 отделениями интенсивной терапии. Дизайн исследования предполагал выборку из 1000 испытуемых. Набор больных был остановлен после включения 861 пациента, когда промежуточный анализ показал, что летальность в группе «протективной» ИВЛ была ниже на 8,8%, по сравнению с контрольной группой (31,0 против 39,8%, $p = 0,007$). Снижение летальности при использовании ИВЛ с дыхательным объемом 6 мл/кг ИМТ обнаружили во всех группах пациентов, включая больных с сепсисом или без него, а также в группах с различной

степенью легочной дисфункции, оцениваемой с помощью измерения растяжимости системы дыхания [7].

Подбор оптимального уровня ПДКВ

Известным методом улучшения оксигенации является установка ПДКВ — на уровне от 5 до 12 мм вод. ст. Изначально ПДКВ было предложено для борьбы с экспираторным закрытием дыхательных путей (ЭЗДП) у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. ЭЗДП — патология нижних дыхательных путей, суть которой заключается в появлении воздушных ловушек в легких, когда выдыхается не весь поступивший воздух вследствие отека бронхиол, и чрезмерного мышечного усилия выдоха, передающегося на суженные бронхиолы. Различают преднамеренное, ауто- и полное ПДКВ. Ауто- ПДКВ возникает, когда настройки аппарата ИВЛ (частота дыханий, объем и длительность вдоха) не соответствуют возможностям пациента. В этом случае пациент до начала нового вдоха не успевает выдохнуть весь воздух предыдущего вдоха. Соответственно давление в конце выдоха оказывается более высоким, чем предполагалось. «Полное» ПДКВ представляет собой сумму ПДКВ, созданного преднамеренно в дыхательных путях («внешнее» ПДКВ), и ауто- ПДКВ («внутреннее», «скрытое» или «неумышленное»). Побочными эффектами ПДКВ являются отрицательное воздействие на гемодинамику, и баротравма легких вследствие перерастяжения. Положительное давление в дыхательных путях, и соответственно, в грудной полости нарушает присасывающее действие вдоха, вследствие чего снижаются венозный возврат и давление наполнения левого предсердия. При отсутствии компенсаторного повышения общего сосудистого сопротивления среднее артериальное давление может снижаться. Данная ситуация особенно актуальна у пациентов с перераспределительным шоком (септический, нейрогенный, анафилактический) [2, 8].

Проспективное РКИ «ALVEOLI» — («Higher vs Lower ПДКВ»), (1999–2002), с включением 549 пациентов, в котором сравнивались «низкий» ПДКВ ($8,3 \pm 3,2$) см вод. ст. против «высокого» ($13,2 \pm 3,5$) см вод. ст. не показало улучшения выживаемости, хотя удалось выявить благоприятный эффект более высокого уровня ПДКВ на продолжительность респираторной поддержки и потребность в проведении адьювантной терапии. В настоящее время оптимальный уровень ПДКВ и лучший метод его подбора окончательно не установлены [9].

Вентиляция легких в положении лежа на животе («прон- позиция»)

Коллабирование альвеол, гидростатический отек и ателектазирование нижележащих участков легких в наибольшей степени выражены в положении лежа

на спине. Давление органов средостения играет ведущую роль — до 40% левого легочного поля и до 30% правого легочного поля находятся под их тяжестью. В положении лежа на животе (в «прон- позиции» — в англоязычной литературе — prone positioning) гравитационный эффект органов средостения на легкие устраняется почти полностью: только около 1–2% легочной ткани подвергаются компрессии. ИВЛ в положении на животе приводит к рекрутированию альвеол (вариант маневра рекрутирования альвеол), расправлению ателектазов без создания повышенного давления в дыхательных путях, что сопровождается доказанным улучшением оксигенации и снижением пикового давления вдоха [10].

Клиническую пользу вентиляции легких в прон- позиции подтвердило РКИ «PROSEVA» («Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome»), (2013). Число пациентов составило 237 в основной и 229 в контрольной группах. Авторами исследования было обнаружено достоверное уменьшение летальности в основной группе на 28-е сутки 16,0 против 32,8% ($p < 0,001$) и 90 — е сутки: 23,6 против 41,0% ($p < 0,001$) [11].

Маневры рекрутирования альвеол

Маневр рекрутирования альвеол — это кратковременное повышение давления и объема в респираторной системе для открытия коллабированных альвеол. Показания и противопоказания к рекрутированию альвеол соответствуют таковым для настройки ПДКВ, — их можно применять только у пациентов с высоким потенциалом рекрутирования и низким риском угнетения гемодинамики [11]. Наиболее часто используется повышение давления в дыхательных путях, например, до 40 см вод. ст., на 40 секунд [16]. Улучшение оксигенации у больных с ОРДС вследствие рекрутирования альвеол длится меньше, чем при адекватной настройке ПДКВ [18]. Проведение маневра является небезопасным вследствие более выраженного негативного влияния на гемодинамику, чем настройка ПДКВ [11].

К настоящему времени получены доказательства небезопасности данной методики, вплоть до негативного влияния на исходы. Мультицентровое РКИ с участием 120 ОРИТ из 9 стран (2011–2017), с участием 1010 больных с ОРДС среднетяжелого и тяжелого течения показало, что в основной группе в сравнении с контрольной выше летальность 65,3 против 59,9%, $p = 0,04$, повышение риска пневмоторакса и баротравмы, при отсутствии различий в продолжительности лечения в ОРИТ и стационаре. Авторами исследования маневр рекрутирования альвеол для рутинного использования не рекомендуется [12].

Оксид азота. Оксид азота (NO) является селективным легочным вазодилатором, не имеющим системных эффектов. Ингаляция NO улучшает вентиляцию альвеолярного мертвого пространства за счет уменьшения феномена гипоксической вазоконстрикции в участках легких с хорошей вентиляцией, но сниженной перфузией. Благодаря данному механизму улучшается газообмен, редуцируется легочная гипертензия, оптимизируется V/Q [19]. Тем не менее, несмотря на улучшение оксигенации, не было выявлено благоприятного влияния данного метода на летальность. В «кохрейновском» обзоре РКИ по теме применения NO у больных с ОРДС (2016) авторами приведены данные о худшей отсроченной выживаемости в группе пациентов с NO в сравнении с контрольной [19]. Таким образом, NO не может быть рекомендован для рутинного использования у пациентов с ОПЛ/ОРДС, но его применение может быть полезным в качестве терапии отчаяния у пациентов с рефрактерной гипоксемией [9]. Например, оправдано использование ингаляции NO (в средней дозе от 5 до 20 ppm) у пациентов с тяжелым ОРДС и рефрактерной гипоксемией ($PaO_2/FiO_2 < 100$ мм рт. ст.), а так же при развитии легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности [12].

Стратегия инфузионной терапии

Накопление внесосудистой воды легких более характерно для ОРДС, развившегося вследствие воздействия прямых повреждающих факторов. В случаях когда ОРДС возникает вследствие действия непрямых факторов накопление внесосудистой воды в легких выражено в меньшей степени, однако часто развивается гипергидратация органов средостения, забрюшинного пространства. Увеличение содержания внесосудистой жидкости в легких при любой форме ОРДС сопровождается ухудшением газообмена и является предиктором неблагоприятного исхода заболевания. Стратегия инфузионной терапии при ОРДС влияет как на летальность, так и на отдаленные последствия у пациентов, переживших ОРДС. Рестриктивная стратегия при развитии шока (до ОРДС) и либеральная стратегия при развитии ОРДС ухудшают оксигенацию, повреждают легкие и повышают летальности. Рекомендована целенаправленная терапия, основанная на показателях гемодинамики и при возможности определения внесосудистой воды легких, с поддержанием отрицательного гидробаланса на протяжении 2–3 сут с момента развития ОРДС [12].

В мультицентровом РКИ «Comparison of Two Fluid Management Strategies in Acute Lung Injury», число участников исследования составило 1000, сравнивались либеральная и ограничительная стратегии инфузионной терапии у больных с ОРДС (2006). В группе с либеральной стратегией инфузионной терапии кумулятивный гидробаланс на 7-е сутки составил (6992 ± 502) мл, в группе

с ограничительной: (-136 ± 491) мл, Авторами исследования были получены данные о том, что ограничительная стратегия инфузионной терапии улучшает газообмен в легких (повышается индекс оксигенации), сокращает продолжительность ИВЛ, а также длительность пребывания в отделении реанимации. Несмотря на то, что не выявлено различий между группами в 60-дневной летальности, авторы рекомендуют в лечении пациентов с ОРДС ограничительную стратегию инфузионной терапии [13].

В мультицентровом РКИ «FACTT» («Fluid and Catheter Treatment Trial») (2006), сравнивали стратегии мониторинга инфузионной терапии методами катетеризации легочной артерии и катетеризации центральных вен. По результатам исследования 1000 пациентов авторами не обнаружено различий между группами по летальности, длительности ИВЛ, продолжительности пребывания в ОРИТ. В группе пациентов с катетеризацией легочной артерии частота катетер-ассоциированных осложнений была вдвое выше. Авторами исследования был сделан вывод о том, что катетеризация легочной артерии не улучшает выживаемость пациентов с ОРДС, и не может быть рекомендована для рутинного мониторинга инфузионной терапии [14].

Кетоконазол

Поскольку важная роль в патогенезе ОРДС принадлежит воспалительному ответу, предпринимались многочисленные попытки применения противовоспалительных средств. Одним из них является кетоконазол — синтетическое производное имидазола с противогрибковой активностью. Компонентами противовоспалительной активности кетоконазола являются: ингибирование тромбоксан-синтетазы, 5-липоксигеназы, снижение уровня продукции лейкотриена В₄, ингибирование эндотоксин — стимулированной продукции макрофагов с прокоагулянтной активностью.

Эффективность кетоконазола в комплексе интенсивной терапии ОРДС изучали в рандомизированном двойном слепом РКИ «KARMA» («Ketoconazole for ALI/ARDS») на базе 26 госпиталей США (1996–1998). Количество испытуемых составило 234 пациента, по 117 в основной и контрольной группах. По результатам проведенного исследования назначение кетоконазола в дозе 400 мг/сут не оказало влияния на показатели летальности, продолжительности респираторной поддержки и состояние функции легких. Авторы не рекомендуют применение данного препарата в лечении пациентов с ОРДС [14].

Лизофиллин

Лизофиллин — производное пентоксифиллина, в эксперименте было установлено, что он в 800 раз ак-

тивнее пентоксифиллина как противовоспалительный препарат, ингибирующий образование жирных кислот. Также в эксперименте была установлена способность препарата предупреждать оксидант-редуцированную капиллярную утечку в изолированном легком крысы.

Эффективность лизофиллина в комплексе интенсивной терапии ОРДС изучали в рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании «LARMA» («Lisofylline for ALI/ARDS»), в котором приняли участие 236 пациентов (1998–1990). В основной группе назначали лизофиллин из расчета 3 мг/кг, максимальная доза 300 мг внутривенно каждые 6 часов. Исследование не выявило каких-либо преимуществ назначения лизофиллина при ОРДС, результаты лечения в опытной и контрольной группах не отличались, а именно — летальность, продолжительность ИВЛ, частота инфекционных осложнений [15].

Глюкокортикостероиды

Завершающая фаза ОРДС характеризуется выраженной фибропролиферацией паренхимы легких, затрудняющей нормальный газообмен и податливость легочной ткани. Предполагалось, что применение глюкокортикостероидов может повлиять на этот процесс, и таким образом повысить выживаемость пациентов.

Эффективность метилпреднизолона в комплексе интенсивной терапии ОРДС изучали в двойном слепом мультицентровом РКИ «LaSRS» («Late Steroid Rescue Study»), в котором приняли участие 180 пациентов (1997–2003). Были получены данные о том, что метилпреднизолон сокращал продолжительность респираторной поддержки, и улучшал показатели оксигенации. Однако показатель летальности в основной и контрольной группах на 60-е и 180-е сутки заболевания в основной и контрольной группах не отличались. На основании полученных данных авторами исследования был сделан вывод о том, что рутинное применение метилпреднизолона у больных с ОРДС не рекомендуется [16].

Альбутерол

Из экспериментальных и клинических исследований известно, что агонисты β₂ — адренэргических рецепторов ускоряют разрешение отека легких. Эффективность альбутерола в комплексе интенсивной терапии ОРДС изучали в РКИ «ALTA» («Albuterol for the Treatment of ALI») (2007–2008). Дизайн исследования — мультицентровое рандомизированное плацебоконтролируемое, с количеством участников 282 пациента. Исследование не выявило различий между основной и контрольной группами по таким показателям клинического исхода как продолжительность респираторной поддержки и ле-

тельность. На основании полученных данных авторами сделан вывод о том, что данный препарат не может быть рекомендован для рутинного применения у больных с ОРДС [17].

Статины

Статины являются ингибиторами 3- гидроксигидрокси-3- метилглутарилкоэнзимА редуктазы, и оказывают модулирующий эффект на воспалительный ответ организма. Доказан положительный эффект данной группы препаратов при сепсисе. Гипотеза о том, что и в случае септической ОРДС статины могут оказать позитивное влияние на клинические исходы была проверена в мультицентровом РКИ «Rosuvastatin for sepsis — associated acute respiratory distress syndrome» (2014). Дизайн эксперимента предполагал выборку из 1000 пациентов, однако исследование было остановлено после включения 745 пациента, поскольку не было обнаружено влияния препарата на 60- суточную летальность и продолжи-

тельность ИВЛ. По результатам исследования был сделан вывод о том, что розувастатин не оказывает влияния на клинические исходы при ОРДС, и может вносить вклад на развитие печеночной и почечной дисфункции [18].

Выводы

Синдром ОРДС — осложнение жизнеугрожающих состояний, вызывается многочисленными факторами прямого и непрямого повреждения паренхимы легких, наиболее частым из которых является сепсис. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза и разработке методов интенсивной терапии ОРДС, летальность пациентов с данной патологией остается неприемлемо высокой. Из всего спектра респираторной и медикаментозной терапии ОРДС доказанным положительным эффектом на клинические исходы обладают стратегия «безопасной» ИВЛ, ИВЛ в положении на животе, ограничительная стратегия инфузионной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестезиология — реаниматология: клинические рекомендации / под ред. И. Б. Заболотских, Е. М. Шифмана; Федерация анестезиологов и реаниматологов. — Москва: ГЭОТАР — Медиа. 2016. 960 с.
2. Киров М. Ю., Кузьков В. В. Основы интенсивной терапии и анестезиологии в схемах и таблицах (учебное пособие, издание 3-е, переработанное и дополненное). Архангельск. 2011. 193 с.
3. Миллер Р. Анестезия Рональда Миллера — руководство в 4 — х томах. С. — Пб.: Человек. 2015. С. 3328
4. Anesthesia / edited by Ronald Miller. 3 — rd ed.: 2 — Volume Set. New York.: Churchill Livingston. 1990. P. 2420.
5. Рябов Г. Л. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина. 1988. 288 с.
6. Кузьков В. В., Суборов Е. В., Фот Е. В., Родионова Л. Н., Соколова М. М., Лебединский К. М., Киров М. Ю. Послеоперационные дыхательные осложнения и ОРДС легче предупредить, чем лечить//Анестезиология — Реаниматология, 2016 г. Т. 61. № 6. С. 461–468.
7. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2000. 342: 1301–1308.
8. Positive End — Expiratory Pressure (ПДКВ) /Andres L. Mora Carpio; JI.Mora1./1University of Pennsylvania/LastUpdate: October13,2017./https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441904/
9. Higherversus Lower Positive End — Expiratory Pressuresin Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome.*N Engl J Med* 2004;351: 327–336.
10. Власенко А. В.), Гаврилин С.В, Гельфанд Б. Р., Еременко А. А., Заболотских И. Б., Зильбер А. П., Кассиль В. Л., Киров М. Ю., Колесниченко А. П., Лебединский К. М., Лейдерман И. Н., Мазурок В. А., Неймарк М. И., Николаенко Э. М., Проценко Д. Н., Руднов Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного В.А., Садчиков Д. В., Садритдинов М. А., Солодов А. А., Храпов К. Н., Царенко С. В. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс- синдрома.//Анестезиология и реаниматология. 2016. Т. 61. № 1. Стр. 62–6
11. Guérin C., Reigner J., Richard J. C., Beuret P., Gacouin A., Boulain T., Mercier E., Badet M., Mercat A., Baudin O., Clavel M., Chatellier D., Jaber S., Rosselli S., Mancebo J., Sirodot M., Hilbert G., Bengler C., Richecoeur J., Gannier M., Bayle F., Bourdin G., Leray V., Girard R., Baboi L., Ayzac L. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome.//*N Engl J Med* 2013. V.368 № 23 p.2159–2168.
12. Cavalcanti A. B., Suzumura É. A., Laranjeira L. N., Paisani D. M., Damiani L. P., Guimarães H. P., Romano E. R., Regenga M. M., Taniguchi L. N., Teixeira C., Pinheiro de Oliveira R., Machado F. R. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (ПДКВ) vs Low ПДКВ on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial.// *JAMA*. 2017. V.318 № 14 p.1335–1345
13. Wiedemann H. P., Wheeler A. P., Bernard G. R., Thompson B. T., Hayden D., deBoisblanc B., Connors A. F. Jr., Hite R. D., Harabin A. L. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. // *N Engl J Med*. 2006. V.354 № 24 p.2564–2575.
14. Wheeler A. P., Wiedemann H. P., Wheeler A. P., Bernard G. R., Thompson B. T., Hayden D., deBoisblanc B., Connors A. F. Jr., Hite R. D., Harabin A. L. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. // *N Engl J Med*. 2006. V.354 № 21 p.2213–2224.
15. Wiedemann H. P., Arroliga A. C., Komara J., Denver V. A., Welsh C., Fulkerson W. J., MacIntyre N., Mallatrat L., Sebastian M., Sladen R., Wilcox C., G R., Thompson B. D. Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.// *Crit Care Med*. 2002 V.30 № 1 p.1–6.

16. Steinberg K. P., Hudson L. D., Goodman R. B., Hough C. L., Lanken P. N., Hyzy R., Thompson B. T., Ancukiewicz M. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome.//N Engl J Med. 2006 V. 354 № 16 p.1671–1684.
17. Matthay M. A., Brower R. G., Carson S., Douglas I. S., Eisner M., Hite D., Holets S., Kallet R. H., Liu K. D., MacIntyre N., Moss M., Schoenfeld D., Steingrub J., Thompson B. T. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β_2 -agonist for treatment of acute lung injury.//Am J Respir Crit Care Med. 2011V.184 № 5 p.561–568.
18. Dinglas V. D., Hopkins R. O., Wozniak A. W., Hough C. L., Morris P. E., Jackson J. C., Mendez-Tellez P.A., Bienvenu O. J., Ely E. W., Colantuoni E., Needham D. M. One-year outcomes of rosuvastatin versus placebo in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: prospective follow-up of SAILS randomised trial.//Thorax. 2016. V.71 № 5 p. 401–410.

© Завертайло Леонид Леонидович (zavertailo@yandex.ru), Тарасенко Любовь Леонидовна (lyubtarasenko@yandex.ru),
Арсланов Оразманбет Зейнадинович (orasmambeto@mail.ru), Казимагомедова Наиля Камильевна (nakanaikoshdec@yandex.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Сургут