

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПРОЦЕНКО Денис Николаевич

**ТАКТИКА РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ
В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Шифман Ефим Муневич,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ И ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ЕЁ ПРОВЕДЕНИЯ (обзор литературы)	14
1.1 Вентилятор-индуцированное повреждение легких	14
1.1.1 Цитокины и легочное воспаление	16
1.1.2 Место цитокинов в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома	18
1.1.3 Значение параметров искусственной вентиляции легких в развитии вентилятор-индуцированного повреждения легких	19
1.1.4 Вентилятор-ассоциированное системное воспаление.....	21
1.1.5 Развитие повреждения при респираторной терапии больных с интактными легкими	22
1.2 Маневр «открытия» альвеол	24
1.2.1 Маневр открытия альвеол: предпосылки к применению в контексте патологической физиологии.....	25
1.2.2 Подходы к реализации маневра открытия альвеол.....	27
1.2.3 Эффективность и барьеры на пути широкого применения маневра открытия альвеол	31
1.3 Гнойно-септические осложнения искусственной вентиляции легких	33
1.3.1. Определения	33
1.3.2 Эпидемиология вентилятор-ассоциированной пневмонии	34
1.3.3 Диагностика вентилятор-ассоциированной пневмонии.....	35
1.3.4 Лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии.....	37
1.4 Интегральные системы оценки тяжести и прогноза.....	39
1.4.1 APACHE II.....	39
1.4.2 SOFA	40
1.4.3. LIS	41
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43
2.1 Характеристика клинических исследований.....	43
2.2 Базовые принципы ведения больных в собственных проспективных исследованиях.....	51
2.2.1 Искусственная вентиляция легких	51
2.2.2 Поддержка кровообращения	52
2.2.3. Инфузионно-трансфузионная терапия	53
2.2.4 Заместительная почечная терапия	54
2.2.5 Нутритивная поддержка.....	55
2.2.6 Антимикробная терапия.....	55
2.2.7. Седативная терапия.....	56
2.2.8. Другие средства терапии.....	56
2.3 Методы исследования.....	57
2.4 Методы оценки клинического состояния и периодичность их регистрации.....	58
2.5. Статистическая обработка материала	58
Глава 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ В ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (исследование RuVENT)	61

Глава 4. СИНДРОМ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ	71
4.1 Результаты клинического исследования второго этапа	72
4.2. Вероятность наступления и риск-факторы развития повреждения интактных легких при искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелой травмой	75
4.3 Анализ частоты и выраженности повреждения респираторной системы у пациентов с тяжелой травмой на искусственной вентиляции легких в традиционном и протективном режимах	79
4.4 Риск развития острого повреждения легких у пациентов с тяжелой травмой на искусственной вентиляции легких	86
4.5 Оценка содержания в бронхоальвеолярном лаваже цитокинов – маркеров биотравмы	87
4.6 Органная дисфункция у пациентов с тяжелой травмой на искусственной вентиляции легких в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах	91
4.7 Анализ показателей кислотно-основного состояния в группах с различными параметрами искусственной вентиляции легких	92
4.8 Анализ гемодинамики и функции мочеотделения у пациентов с тяжелой травмой на искусственной вентиляции легких в традиционном и протективном режиме	94
4.9 Оценка времени необходимости в искусственной вентиляции легких для пациентов групп сравнения	95
4.10 Результаты оценки летальности и времени нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии	97
Выводы к главе 4	100
Глава 5. АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МАНЕВРА «ОТКРЫТИЯ» (РЕКРУТМЕНТА) АЛЬВЕОЛ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ	103
5.1 Характеристика клинических наблюдений	104
5.2 Результаты оценки эффективности разных методов рекрутмента альвеол	107
5.2.1 Динамика насыщения крови кислородом	107
5.2.2 Изменения биомеханических параметров легких за время проведения исследования	112
5.3 Результаты оценки изменения гемодинамических показателей и транспорта O ₂ при разных методах мобилизации	119
5.3.1. Результаты динамического контроля показателей гемодинамики при выполнении маневра мобилизации	120
5.3.2 Показатели доставки кислорода к тканям	126
Выводы к главе 5	131
Глава 6. ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ	134
6.1 Характеристика клинических наблюдений	134
6.2 Оценка частоты манифестации нозокомиальной пневмонии и риск-факторов, приводящих к манифестации	136

6.3. Пневмония и летальность у пациентов в критическом состоянии	146
6.4 Этиологическая структура вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных в критическом состоянии	148
6.5 Стартовая антимикробная терапия вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных в критическом состоянии.....	151
6.5.1. Подходы к эмпирическому назначению АМТ.....	152
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	160
ВЫВОДЫ	168
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	170
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	173
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	177
ПРИЛОЖЕНИЯ	205
Приложение А (справочное). Список учреждений и исследователей, принявших участие в РуВент	205
Приложение Б (справочное). Опросная форма «Карточка центра РуВент»	209
Приложение В (справочное). Опросная форма «Протокол пациента РуВент» ..	211

*Учитель лишь открывает дверь.
Ученик входит сам.
Китайская мудрость.
Памяти моего Учителя академика
Бориса Романовича Гельфанда посвящаю*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Критические состояния в первую очередь характеризуются нарушением работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, требующим восстановления с применением методов интенсивной терапии. В число базовых компонентов реанимационных мероприятий входит ИВЛ (искусственная вентиляция легких). Так, в муниципальной системе здравоохранения нашей столицы ежегодно ИВЛ проводится почти 62 тысячам пациентам отделений реанимации и интенсивной терапии [21]. Однако, как любая медицинская технология, ИВЛ вместе с неоспоримыми плюсами имеет и ряд недостатков и осложнений, развивающихся вследствие использования этой технологии. Известно, что протезирование функции внешнего дыхания, кроме положительных моментов, сопровождается риском развития осложнений, которые могут быть следствием повреждения альвеол высоким давлением и перерастяжением [66], токсическим действием кислорода [129, 150, 202, 206], развитием ателектазов [62, 77, 142, 145], баротравмы с развитием пневмомедиастинума, пневмоперикарда и пневмоторакса [37, 165, 167, 192]. Также описываются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде снижения венозного возврата [6, 148], снижения сердечного выброса [159], повышения легочного сосудистого сопротивления [149, 158]. Инфекционные осложнения при проведении ИВЛ также являются значимой медико-экономической проблемой осложнений ИВЛ [11, 28, 183].

Степень разработанности темы исследования. В рамках экспериментальных исследований, проведенных на лабораторных животных, было установлено, что на фоне ИВЛ развивается повреждение органов дыхания, обусловленное чрезмерным растяжением альвеол вследствие того, что при выполнении ИВЛ дыхательные объемы (ДО) являются большими. Т.н. РЕЕР (англ. positive end expira-

tory pressure, низкий уровень положительного давления в конце выдоха) обуславливает повторяющееся схлопывание и открытие альвеол, приводящее к повреждению спавшихся легких – ателектотравме [86]. ИВЛ с большими ДО приводит к гиперпродукции провоспалительных интерлейкинов и имеет большое значение в патогенезе повреждения легких у пациентов [13]. Большинство исследований осложнений, связанных с проведением ИВЛ, проводятся у пациентов, имеющих диагноз «внебольничная пневмония», «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС), «хроническая обструктивная болезнь легких» (ХОБЛ), т. е. пациентов с изначально компрометированными легкими [19, 105].

Появляются единичные сообщения, что ИВЛ может негативно влиять на легочную паренхиму у пациентов с интактными легкими, то есть в тех ситуациях, когда причинами ИВЛ являются внелегочные показания (например, отек головного мозга) [103, 128, 193].

Маневр «открытия» (рекрутирования) альвеол – это рекомендованный мировым сообществом [97] приём с целью открытия и восстановления функционирования пораженных альвеол, находящихся в коллабированном состоянии из-за отека интерстициальной ткани. Маневр открытия альвеол направлен на повышение конечно-экспираторного объема легких (КЭОЛ, англ. EELV, end expiratory lung volume), [19, 176]. Но и эти рекомендации имеют определенные ограничения в виде риска осложнения, как со стороны респираторной, так и со стороны сердечно-сосудистой систем [234]. Отсутствует единая концепция о наиболее безопасной и эффективной методологии проведения маневра «открытия» альвеол.

Показано, что у пациентов, находящихся в ОРИТ, на первом месте по распространенности среди всех заболеваний, вызываемых госпитальными штаммами микроорганизмов, находится нозокомиальная пневмония (НП) [244, 247]. В целом у больных хирургического профиля она имеет место в 6% случаев, а у пациентов, перенесших вмешательства на брюшной полости в экстренном порядке – до 15%. У пациентов с послеоперационной пневмонией в 36% случаев развивается вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) [10, 175]. Очевидно, что такая распространенность инфекционного осложнения ИВЛ требует постоянного и углублен-

ного изучения.

Современная стратегия и приёмы проведения ИВЛ строятся не только на «классических» показаниях в виде коррекции гипоксемии, гиповентиляции и защите дыхательных путей [88], но и на предотвращении развития осложнений [78].

Анализ литературы показывает, что по данной проблеме существует ряд нерешенных вопросов:

- нет данных о режимах и параметрах ИВЛ в стационарах Российской Федерации;
- не изучены факторы риска развития вентилятор-ассоциированного повреждения интактных легких;
- нет данных о влиянии ИВЛ продолжительностью свыше 3 суток (72 часа) на развитие вентилятор-ассоциированного повреждения интактных легких;
- не проведен сравнительный анализ эффективности различных маневров «открытия» альвеол;
- не проведен сравнительный анализ безопасности различных маневров «открытия» альвеол;
- нет данных о влиянии ИВЛ продолжительностью свыше 3 суток (72 часа) на ВАП;
- не охарактеризован набор риск-факторов, приводящих к развитию вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов в критическом состоянии в многопрофильном ОРИТ;
- данные по этиологической структуре ВАП претерпевают постоянные изменения;
- нет устойчивых рекомендаций по стартовой антимикробной терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Данные нерешенные вопросы явились основанием для этой работы, побудив сформулировать нижеприведенные цель и задачи.

Цель: разработать тактику эффективных и безопасных подходов к проведению респираторной поддержки у пациентов в критическом состоянии.

Задачи исследования

1. Изучить режимы и параметры ИВЛ в стационарах Российской Федерации.
2. Оценить влияние различных параметров респираторной поддержки на интактные легкие у пациентов с тяжелой травмой.
3. Изучить осложнения, связанные с различными параметрами респираторной поддержки у пациентов с тяжелой травмой.
4. Провести сравнительную оценку безопасности и эффективности различных маневров «рекрутирования» альвеол у пациентов с ОРДС.
5. Определить частоту ВАП у пациентов в критическом состоянии.
6. Проанализировать факторы риска развития ВАП у пациентов в критическом состоянии.
7. Оценить эффективность режимов эмпирической стартовой терапии ВАП у пациентов в критическом состоянии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В реальной клинической практике отделений реанимации и интенсивной терапии Российской Федерации наиболее частыми причинами начала респираторной поддержки являются поражения ЦНС и паренхиматозная острая дыхательная недостаточность.
2. Для респираторной поддержки наиболее часто используют управляемые режимы, при этом неинвазивную респираторную поддержку практически не используют.
3. «Протективная» стратегия искусственной вентиляции легких не является основным видом респираторной поддержки у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии Российской Федерации.
4. У пострадавших с тяжелой травмой и интактными легкими использование «традиционных» параметров искусственной вентиляции легких приводит к значимому увеличению длительности ИВЛ и частоты развития осложнений, вследствие повреждения легочной паренхимы в сравнении с использованием «протективных» параметров респираторной поддержки.
5. Проведение манёвра «открытия» альвеол различными методами является

эффективным средством временного улучшения оксигенации у больных с ОРДС вне зависимости от метода и достоверно не увеличивает частоту баротравмы.

6. Вентилятор-ассоциированная пневмония является распространённым гнойно-септическим осложнением у больных на ИВЛ и сопряжена с ростом атрибутивной летальности при неадекватной стартовой антимикробной терапии.

Научная новизна

Впервые оценены подходы к выбору режимов и параметров респираторной поддержки у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии в Российской Федерации.

Впервые изучено влияние различных параметров ИВЛ на интактные легкие у пациентов с тяжелой травмой.

Впервые доказано отрицательное влияние «традиционных» параметров ИВЛ на интактные легкие при проведении ИВЛ в течение более 72 часов.

Впервые в отечественной практике выявлены факторы риска повреждения легких при проведении ИВЛ в течение более 72 часов.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности различных подходов к выполнению маневра открытия альвеол.

Впервые доказана сопоставимость сравниваемых методик методологий проведения маневра «открытия альвеол» и предложена наиболее воспроизводимая.

Впервые в клинической практике выявлены факторы риска развития ВАП в смешанной популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Впервые в отечественной практике разработана концепция максимальной стартовой антимикробной терапии у пациентов с ВАП.

Практическая значимость:

1. Полученные данные об использовании режимов и параметров ИВЛ продемонстрировали широкое использование «традиционных» параметров респираторной поддержки в отделениях реанимации и интенсивной терапии Российской Федерации.

2. Продемонстрировано негативное влияние «традиционных» параметров респираторной поддержки на интактные легкие, которое проявляется поврежде-

нием легочной ткани и прогрессированием вентилятор-ассоциированной пневмонии при применении ИВЛ по внелегочным показаниям более 48 часов.

3. Выявлены факторы риска повреждения интактных легких при ИВЛ продолжительностью более двух суток (48 часов). Исходя из этого, предложен алгоритм выбора параметров респираторной поддержки у больных с исходно интактными легкими и управляемой ИВЛ длительностью свыше двух суток.

4. Продемонстрировано, что при проведении управляемой ИВЛ более двух суток (48 часов) у пациентов с интактными легкими применять ДО 10–12 мл/кг ИМТ РЕЕР является нецелесообразным.

5. Доказана целесообразность при развитии внелегочного ОРДС у больных в критических состояниях использования маневра открытия альвеол для улучшения оксигенации крови. Такие подходы к выполнению маневра открытия альвеол, как «по давлению», «пошаговый» и «40×40» имеют одинаковую эффективность.

6. Продемонстрировано, что разные варианты маневра открытия альвеол сопоставимы по степени негативного влияния на центральную гемодинамику. Поэтому при выполнении маневра открытия альвеол проведение мониторинга показателей центральной гемодинамики является целесообразным, так как снижение сердечного выброса сопровождается повышению внутригрудного давления.

7. Доказана необходимость постоянного инфекционного контроля при проведении ИВЛ более 72 часов с целью максимально ранней диагностики гнойно-септических осложнений.

8. Продемонстрировано, что «протективный» режим респираторной поддержки является одним из инструментов профилактики развития ВАП.

9. Выявленная высокая частота распространенности мультирезистентных возбудителей ВАП диктует необходимость постоянного локального микробиологического мониторинга.

10. Доказано, что основной задачей микробиологического мониторинга является установление антибиотикочувствительности выделенных возбудителей и дифференцированного подхода к назначению антибактериальных препаратов, в том числе на этапе эмпирической терапии.

11. Продemonстрировано, что для эмпирической стартовой терапии ВАП целесообразно использовать режимы антибактериальной терапии с максимальной эффективностью в виде комбинации защищенных цефалоспоринов или карбапенемов, с препаратами активными в отношении метициллин-резистентных штаммов стафилококка.

Внедрение результатов в практику. Результаты данной диссертационной работы, включая разработанные методы ведения пациентов, в настоящее время используются в ОРИТ следующих медицинских учреждений: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В. М. Буянова Департамента Здравоохранения города Москвы», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы». Разработанные методы внедрены в образовательные программы, поддерживаемые кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета дополнительного последиplomного образования (ФДПО) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертационной работы доложены на ведущих российских и зарубежных научных мероприятиях в сфере анестезиологии и реаниматологии.

Российские мероприятия: XIII (Санкт-Петербург, 2012 г.), XIV (Казань, 2014 г.) и XV (Москва, 2016 г.) съезды Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР); XIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2016 г.); заседания РОО содействия развитию анестезиологии и реаниматологии «Московское научное общество анестезиологов и реаниматологов» (2013 г.); 8-я научно-практическая конференция «Безопасность боль-

ного в анестезиологии и реаниматологии» (Москва, 2010 г.), Международные конгрессы «РУНЕЙРО» (Москва, 2012 г.; Ялта, 2016 г.), Школы Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) (Красноярск, 2011; Сургут, 2011 г.; Кемерово, 2012 г.; Новосибирск, 2012 г.; Ростов-на-Дону, 2012 г.; Астрахань, 2014 г.; Томск, 2014 г.; Ярославль, 2014 г.; Якутск, 2014 г.; Москва, 2015 г.), циклы усовершенствования кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Зарубежные мероприятия: 30-й (Брюссель, 2010 г.), 32-й (Брюссель, 2012 г.), 33-й (Брюссель, 2013 г.) Международные симпозиумы интенсивной терапии и неотложной медицины (англ. International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, ISICEM)

Публикации по результатам исследования. По теме диссертационной работы опубликованы 46 печатных работ, в том числе 22 – в специализированных научных журналах, состоящих в «Перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» («Перечень ВАК»).

Личный вклад автора. Личное участие автора осуществлялось на всех без исключения этапах работы: проведён сбор и анализ отечественной и иностранной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, определены объем и методы исследований, спланирован дизайн клинического исследования, сформулированы критерии включения и исключения пациентов из исследования, выполнено клиническое обследование и наблюдение за пациентами основных и групп сравнения, включенных в исследование, проведены анализ и обобщение результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Представленные в данной диссертационной работе первичные данные были получены, обработаны методами статистического анализа и обобщены лично автором. Вклад автора в главу 3: 40% (идея исследования, разработка протокола, обработка первичных данных).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 213 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя из 258 наименований, включающих 26 отечественных и 232 иностранных источника литературы, 3 приложений; иллюстрирована 72 таблицами, 46 рисунками.

Благодарности. Автор приносит глубокую благодарность своему Учителю – академику РАН профессору Б. Р. Гельфанду, научному консультанту, сотрудникам кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, а также сотрудникам различных отделений и лабораторий ГКБ имени С. С. Юдина за помощь в проведении настоящих исследований.

Глава 1. ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ И ОСЛОЖНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ЕЁ ПРОВЕДЕНИЯ (обзор литературы)

Одним из основных методов, применяемых в комплексе мер интенсивной терапии и реанимации находящихся в критическом состоянии больных, является искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [6, 133]. Использование респираторной терапии позволило спасать жизни пациентов, заболевания которых до этого считались фатальными [4, 153]. Подходы к ИВЛ неоднократно изменялись более чем за 50 лет, как она вошла в рутинную практику клинической медицины [39, 196, 253]. Однако, как любая медицинская технология, ИВЛ вместе с неоспоримыми плюсами имеет и ряд недостатков и осложнений, развивающихся вследствие её использования этой [126, 130, 191, 252].

1.1 Вентилятор-индуцированное повреждение легких

Когда у больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) развивается острая дыхательная недостаточность (ОДН), это становится показанием для выполнения респираторной терапии [35, 44]. Однако, как свидетельствуют результаты доклинических исследований с использованием лабораторных животных, ИВЛ может сопутствовать повреждению легких. Более того, в ряде случаев именно ИВЛ запускает патофизиологический процесс их повреждения [235, 237].

Принимая во внимание результаты экспериментальных исследований, в практику был введен термин VILI (англ. ventilator-induced lung injury, вентилятор-индуцированное повреждение легких). Его основными проявлениями признаны биотравма, баротравма, волюмотравма, а также ателектатическая травма. [201, 217].

Термином «биотравма» называется повреждение ткани легких вследствие выделения в системный кровоток медиаторов воспалительной реакции или бактериемии, т. е. воспалительный ответ.

Баротравмой является нарушение герметичности, разрыв тканей легкого вследствие изменения давления. К ней относят поступление воздуха из дыхательных органов в средостение (пневмомедиастинум) и поступление воздуха в плев-

ральную полость с последующим спадением легкого (пневмоторакс). Также при баротравме может наблюдаться кистозная трансформация интерстициальной ткани легких [32, 129, 212].

Волюмотравмой является сдавление капилляров, как правило, сопровождающееся повреждением их эндотелия, вследствие чрезмерного растяжения альвеол при использовании больших ДО при ИВЛ. Результатом такого чрезмерного сдавления может быть развитие легочной гипертензии, а также выброс в системный кровоток медиаторов воспаления, обуславливающих биотравму [205].

Термин «ателектатическое повреждение» определяет циклическое «схлопывание» (коллабирование) альвеол во время выдоха и новое открытие во время вдоха. Ателектатическое повреждение легких имеет место при ошибках в выборе режима ИВЛ. Многократно повторяющиеся циклы закрытия-открытия альвеол приводят к их повреждению: сурфактант из альвеол перемещается в дыхательные пути, имеют место повреждения капилляров и высвобождение медиаторов воспаления с последующим системным воспалительным ответом. Таким образом, ателектатическое повреждение является одной из главных причин развития биотравмы [51, 214, 221, 239].

Однако полностью экстраполировать данные, полученные в эксперименте на животных, в клиническую практику не представляется возможным. В клинических исследованиях с участием пациентов, получающих респираторную поддержку в обычных режимах, повреждения здоровых органов дыхательной системы однозначно продемонстрировано не было. Поэтому говорить об ИВЛ-индуцированном повреждении на сегодняшний день не представляется этически корректным. Принимая во внимание данный факт, применительно к человеческой популяции были предложены термин VALI (англ. ventilator-associated lung injury, вентилятор-ассоциированное повреждение легких) и VASI (англ. ventilator-associated systemic inflammation, вентилятор-ассоциированное системное воспаление). VASI отражает феномен обусловленного высвобождением из ткани легкого в системный кровоток медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов), наблюдающегося у пациентов с ОРДС, находящихся на ИВЛ, и проявляющегося

увеличенной их концентрацией в сыворотке крови [201, 218, 219]. Повышенная концентрация цитокинов в плазме больных с ОРДС является одним из predisposing факторов развития полиорганной недостаточности (ПОН) [139, 208]. Схема развития патогенеза ПОН у больных с ОРДС представлена на Рисунке 1.

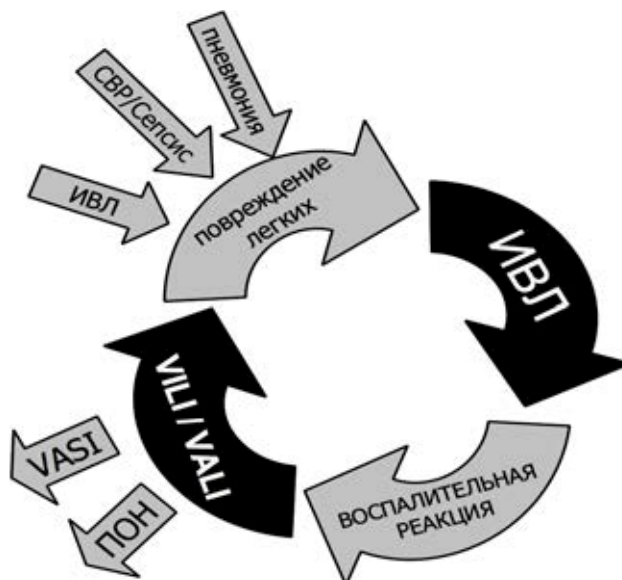


Рисунок 1 – Схема реализации VALI и VASI у больных с вентилятор-ассоциированной полиорганной недостаточностью (ПОН)

1.1.1 Цитокины и легочное воспаление

Легочная протективная система содержит клеточные элементы видового (врожденного) иммунитета, а также элементы специфического индивидуального приобретенного иммунитета, которые опосредуют клеточный и гуморальный иммунные ответы [68]. К клеточным элементам врожденного иммунитета относят эндотелий, полиморфноядерные клетки и макрофаги альвеол [232]. При таких критических состояниях, как травматическое повреждение, сепсис, пневмония активация звеньев клеточного иммунитета может являться источником генерализации воспалительной реакции [52]. На данном этапе острофазового ответа (системная воспалительная реакция, СВР) главную роль в гуморальном иммунном ответе играет цитокиновая сеть – высвобождающиеся провоспалительные цитокины негативно влияют на участвующих в регуляции гомеостаза органы и системы [224].

Цитокины – синтезируемые клетками иммунной системы и другими типами клеток гормоноподобные низкомолекулярные белки (гликопротеины), которые

имеют воздействие на разные виды клеток [83]. Цитокины ответственны и за регуляцию продолжительности и выраженности иммунных реакций, в частности – локальных и системных воспалительных процессов. К провоспалительным цитокинам относят интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) интерлейкин-8 (IL-8), опосредующие, соответственно, активацию макрофагов и накопление в очаге воспаления иммунокомпетентных клеток, а также синтезируемый иммунокомпетентными клетками фактор некроза опухоли альфа (англ. Tumor necrosis factor, TNF- α) [84, 100]. Контроль за работой провоспалительных цитокинов осуществляют противовоспалительные цитокины, способные подавлять синтез провоспалительных цитокинов и активировать синтез антагонистов интерлейкинов. К противовоспалительным цитокинам относятся интерлейкин 10 (IL-10) и растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли альфа [168].

Интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли способствуют развитию оксидативного (окислительного) стресса, активации полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов, что в свою очередь ведет к инициации воспалительного ответа, повышению эффективности борьбы с попавшими в организм бактериями [41, 50, 157, 204]. Активированные молекулы адгезии и хемотаксиса, в свою очередь, вовлекают в процесс все большее количество полиморфноядерных клеток, также продуцирующих TNF- α и биологически активные вещества, замыкая порочный круг патофизиологического процесса.

Так, Т- и В-клетки, эндотелий, альвеолярные макрофаги и полиморфноядерные клетки дыхательной системы являются продуцентами хемокинов. Хемокины, привлекающие иммунокомпетентные клетки к инфекционному очагу, подразделяются на четыре основных подсемейства: CXC, CC, CX3C и XC. К подсемейству CXC относятся интерлейкин-8 (IL-8) и эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид 78 (англ. Epithelial Neutrophil Activating Peptide 78 ENA 78), в качестве главного механизма своего участия в иммунном ответе реализующие хемотаксис. Следует отметить, что IL-8 и ENA 78 принимают участие во всех этапах воспалительного иммунного ответа [48, 127, 196, 210].

Следует выделить интерлейкин 6 (IL-6), который, в отличие от других цито-

кинов, может выступать как в качестве провоспалительного, так и противовоспалительного цитокина в [154, 172]. Его высвобождение регулируют фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 1 [93, 224].

1.1.2 Место цитокинов в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома

Исследования, проводившиеся в конце прошлого и в начале нашего века, определили, что у пациентов с ОРДС высокая концентрация IL-1 и TNF в плазме и бронхоальвеолярной жидкости (БАЛ) [43, 117, 160, 226].

В пользу того, что высвобождение IL-1 и TNF имеет место в легких пациентов с ОРДС, может свидетельствовать продемонстрированный в научных работах факт более высокого содержания данных цитокинов в органах дыхательной системы, нежели их содержание в сыворотке крови у таких пациентов [236, 173].

В немного более ранней работе исследователи продемонстрировали повышение содержания IL-1 и TNF в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) при манифестации ОРДС и уменьшение на поздней стадии [226]. Таким образом, высокое содержание IL-1 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных с ОРДС может расцениваться в качестве неблагоприятного прогностического фактора исхода ОРДС.

Работа W. Park и соавт. отличается от выше приведенных исследований, в ней говорится, что IL-1 и TNF в БАЛ пациентов с ОРДС удалось определить лишь у небольшого количества больных. Данное исследование выделяется и тем, что содержание IL-1 и TNF в БАЛ являлось в значительной степени более низким, нежели в работах других авторов [188].

Следует упомянуть и более позднюю контраверсионную работу, в рамках которой не было найдено различий в содержании TNF в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных с ОРДС и пациентов с высоким риском развития ОРДС [34].

Кроме IL-1 и TNF, у пациентов с ОРДС в жидкости бронхоальвеолярного лаважа содержится IL-8. IL-8 – цитокин, который выделяют в БАЛ у больных ОРДС [164]. В отечественной работе 2016 г. приводятся данные о том, что чем

выше содержание интерлейкина 8, тем выше вероятность развития ОРДС и неблагоприятного исхода [8]. Статистически достоверно более высокое содержание IL-8 в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа в группе пациентов с ОРДС по сравнению с группой больных тяжелой пневмонией было продемонстрировано в рамках контролируемого сравнительного исследования [73].

В научной литературе имеются свидетельства и корреляции IL-6 с вероятностью развития ОРДС – у пациентов с ОРДС его содержание в 100 раз выше, чем у контрольной группы. В частности, в работе М. Р. Keane с соавт. (2002) показано, что повышение содержания IL-6 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа является, во-первых, фактором риска развития ОРДС, во-вторых, негативным прогностическим фактором, связанным с более высокой вероятностью летального исхода [138].

Лабораторное определение содержания цитокинов в БАЛ больных с острым респираторным дистресс-синдромом показывает, что помимо провоспалительных цитокинов там присутствуют и противовоспалительные цитокины. При этом сниженное содержание IL-10 и антагониста рецептора интерлейкина 1 (англ. interleukin-1 receptor antagonist, IL-1 RA) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа является фактором риска неблагоприятного исхода для пациента с ОРДС [85].

В настоящее время доказано, что ИВЛ у больных с ОРДС способно приводить к дополнительному повреждению легочной паренхимы и усугублению тяжести дыхательной недостаточности у этой когорты больных. Выявлены основные повреждающие механизмы: баротравма, волюмотравма, ателектотравма. Эти механизмы инициируют активацию альвеолярных макрофагов с гиперпродукцией биологически активных веществ (интерлейкинов, фактор некроза опухолей и пр.), которые приводят повреждению легочной ткани (биотравма). Очевидно, что оценка концентрации биологически активных веществ позволяет оценивать степень и выраженность повреждающего действия ИВЛ.

1.1.3 Значение параметров искусственной вентиляции легких в развитии вентилятор-индуцированного повреждения легких

Теория о том, что непосредственно ИВЛ способна индуцировать развитие

повреждения легких, поскольку большие ДО приводят к чрезмерному растяжению альвеол, в то же время низкий уровень положительного давления в конце выдоха обуславливает повторяющееся схлопывание и открытие альвеол, была подтверждена в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных [86]. Также в ряде исследований *in vitro* было убедительно показано, что на фоне циклического чрезмерного растяжения альвеол альвеолярные макрофаги увеличивают выработку интерлейкина 6, интерлейкина 8, а также фактора некроза опухоли альфа [179, 200, 238, 248].

Заслуживают внимания результаты экспериментального исследования с выполнением ИВЛ крысам в течение 2 часов, в рамках которого подтверждена связь ДО, РЕЕР и увеличения выработки цитокинов. ДО 7 мл/кг и РЕЕР 3 см водного столба был определен в качестве контроля. Содержание TNF в жидкости бронхоальвеолярного лаважа по сравнению с контролем при ДО 15 мл/кг и РЕЕР 10 см водного столба увеличилось в 3 раза; при ДО 15 мл/кг и РЕЕР 0 см водного столба – в 6 раз, при ДО 40 мл/кг и РЕЕР 0 см водного столба – в 50 раз. Таким образом, при режимах, моделирующих в условиях эксперимента волюмотравму и ателек-тотравму, была зафиксирована более высокая выработка фактора некроза опухоли альфа (Рисунок 2) [235]

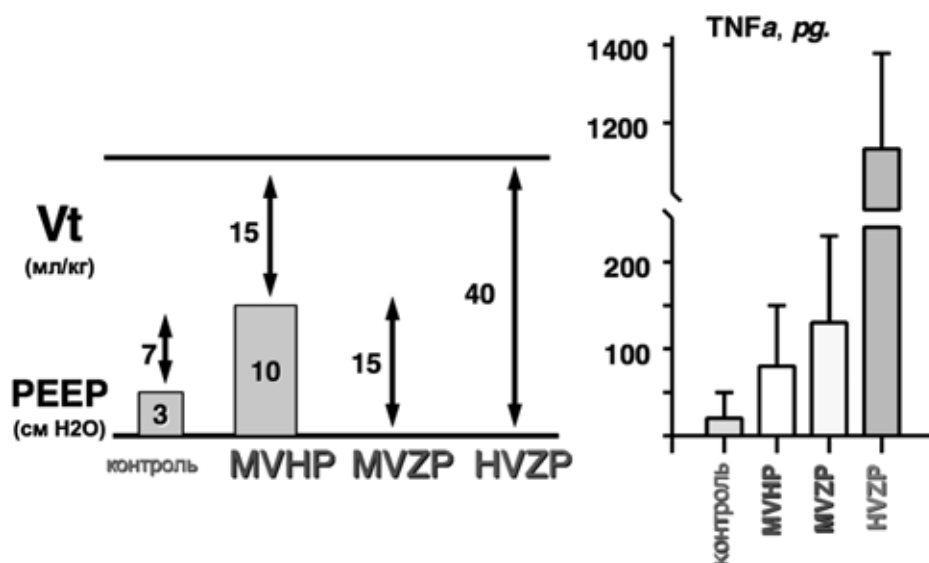


Рисунок 2 – Изменение содержания фактора некроза опухоли альфа в жидкости бронхоальвеолярного лаважа при различных режимах ИВЛ [235]

Аналогичные паттерны выработки в зависимости от режима ИВЛ, продол-

жающегося в течение 0,5–3 часов, продемонстрированы и для других цитокинов (Рисунок 3) [236]. Из этого следует, что ИВЛ с большими ДО приводит к гиперпродукции провоспалительных интерлейкинов и играет важную роль в патогенезе повреждения легких [20].

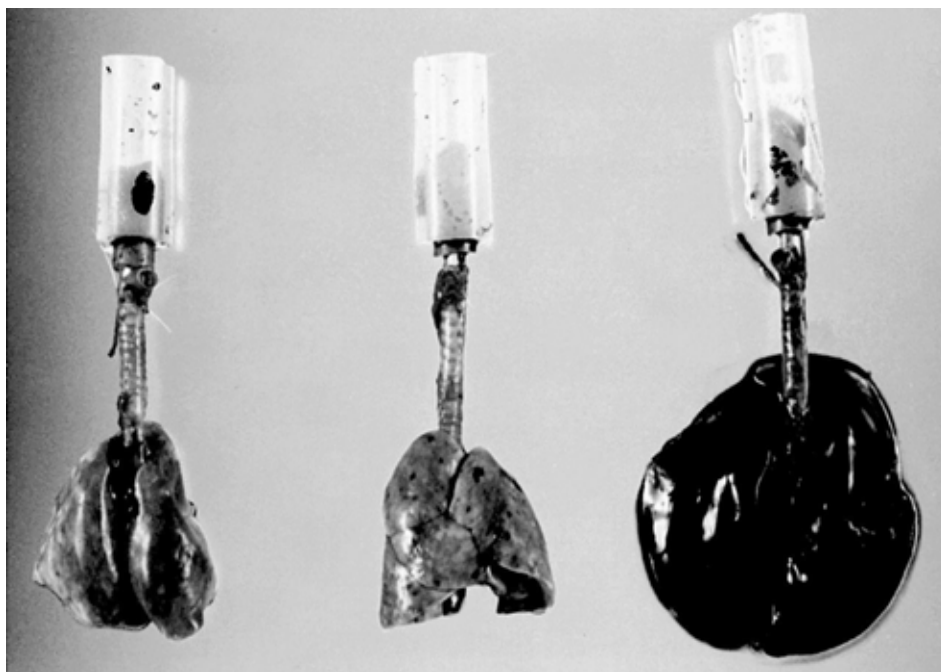


Рисунок 3 – Повреждающее действие ИВЛ на легкие крыс [236, 237]

Таким образом, в экспериментальных работах на мелких животных доказано, что параметры ИВЛ, а именно дыхательный объем и нулевой уровень давления конца выдоха приводит к наиболее значимому повреждению легочной ткани, что подтверждается как высокими концентрациями провоспалительных интерлейкинов, так и морфологическими изменениями в ткани легких, которые нельзя объяснить другими причинами.

1.1.4 Вентилятор-ассоциированное системное воспаление

Одним из неблагоприятных эффектов, которые могут развиваться при ИВЛ, является системная воспалительная реакция. Она индуцируется высвобождающимися в системный кровоток из легких цитокинами. Следствием системной воспалительной реакции может быть развитие полиорганной недостаточности [201].

В экспериментальном исследовании А. N. von Bethmann с соавт. (1998) изучили изменения в изолированных легких лабораторных животных под воздей-

ствием протективного и агрессивного режимов ИВЛ в течение 150 мин. (режимы различались показателем транспульмонального давления – 10 и 25 см водного столба, соответственно). В перфузате легких, подвергнутых ИВЛ в агрессивном режиме, были зафиксированы достоверно более высокие показатели выработки цитокинов, чем на ИВЛ в протективном режиме: если в контрольной группе продукция TNF и IL-6 составила 23 ± 20 пг/мин и 330 ± 210 пг/мин, соответственно, то в основной группе при агрессивном режиме этот показатель достоверно увеличился и составил до 287 ± 180 пг/мин. и > 1000 пг/мин., соответственно [249].

Феномен повышения выработки альвеолярными макрофагами цитокинов и их последующего высвобождения в системный кровоток нашел подтверждение в ряде экспериментальных работ [18].

1.1.5 Развитие повреждения при респираторной терапии больных с интактными легкими

Несмотря на то, что в вышеприведенных экспериментальных *ex vivo* и *in vivo* исследованиях убедительно продемонстрировано влияние ИВЛ (прежде всего, агрессивных режимов) на выработку и высвобождение цитокинов, эти результаты не представляется возможным прямо экстраполировать на человеческую популяцию. Таким образом, однозначно подтвердить, является ли ИВЛ сама по себе причиной развития локального и системного генерализованного воспалительного ответа у пациентов с интактными легкими, возможно только в клинических исследованиях.

Между тем, здесь существуют ограничения как методического, так и этического плана. Поэтому количество качественно спланированных и выполненных клинических исследований невелико.

В одной из таких работ исследователи выяснили профиль влияния ИВЛ на интактные легкие больных, которым производились различные медицинские манипуляции в плановом порядке [255]. Пациентов распределили в три группы, различающиеся режимами ИВЛ. Первая группа получала ДО 15 мл/кг, РЕЕР – 0 см водного столба; вторая группа – ДО 6 мл/кг, РЕЕР – 0 см водного столба; больные

третьей группы получали ДО 6 мл/кг и РЕЕР составил 10 см водного столба.

Уровни таких про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6, интерлейкин 10, антагонист рецепторов к интерлейкину 1 оценивали до и 1 час спустя после начала ИВЛ.

В этом исследовании не было установлено значимых изменений концентрации цитокинов в сыворотке крови через 1 час после начала ИВЛ, а также каких-либо статистически достоверных различий между группами. Ограничением данной работы является короткий интервал между первым и вторым отбором сыворотки крови. Также не была выполнена оценка содержания анализируемых биологически активных веществ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, что могло бы дать дополнительную информацию для верификации вероятности повреждения интактных легких при ИВЛ.

Та же группа исследователей в более поздней работе (Н. Wrigge, 2004 г.) идентифицировала повышение содержания фактора некроза опухоли альфа в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у находящихся на ИВЛ продолжительностью не менее шести часов пациентов после применения искусственного кровообращения при кардиохирургических оперативных вмешательствах [254].

В доступной для анализа научной литературе указанное исследование является единственным, где продемонстрирован факт повышения концентрации фактора некроза опухоли альфа у пациентов с интактными легкими на фоне ИВЛ в обычном режиме. В этом направлении определенно существует недостаток клинических исследований с хорошо спланированным дизайном.

Таким образом, в рамках экспериментальных и клинических научных исследований установлено, что некорректно выбранные агрессивные режимы ИВЛ могут быть причиной циклического чрезмерного растяжения альвеол, схлопывания альвеол, что в свою очередь способствует повышению выработки альвеолярными макрофагами про- и противовоспалительных цитокинов. Повышение выработки и высвобождение цитокинов в системный кровоток инициирует развитие локального и системного воспалительного ответов, что негативно отражается на исходе у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Вместе с тем,

экстраполировать накопленные результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных, исследований *ex vivo* на человеческую популяцию не представляется корректным, а факт возможного повреждающего действия ИВЛ на интактные легкие показан только в одной работе, при этом различные режимы ИВЛ углубленно не исследовались. Очевидно, что проведение дальнейших исследований в этом направлении поможет ответить на этот вопрос.

1.2 Маневр «открытия» альвеол

ОРДС — это синдром, обусловленный многими факторами риска, которые запускают развитие острой дыхательной недостаточности. ОРДС многие годы диагностировался на основании сочетания следующих факторов [180]: острый дебют дыхательной недостаточности; наличие инфильтратов в легких с двух сторон, верифицируемое R-графией; $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт. ст. (на фоне нормального давления в ЛП), а также (если оценивали) давление заклинивания легочных капилляров < 18 мм рт. ст. что исключает кардиогенный отек. Кроме того, выделяют синдром острого повреждения легких (ОПЛАcute Lung Injury (ALI), если $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.). Одним из инструментов диагностики предлагали использовать шкалу LIS.

По инициативе общественных медицинских организаций (Европейского общества по интенсивной медицине (ESICM), Американского торакального общества (ATS) и Американского общества по медицине критического состояния (SCCM)) в 2011 году в городе Берлине были представлены пересмотренные определения ОРДС и ключевые вопросы диагностики и интенсивной терапии ОРДС [97]. Согласно «Берлинским» определениям, термин ОПЛ (ALI) больше не используется, а ОРДС классифицируется на умеренный, средне-тяжелый и тяжелый в соответствии со значением PaO_2/FiO_2 . Существенно то, что PaO_2/FiO_2 теперь рассматривается только в связи с CPAP или PEEP 5 см вод. ст. [25, 240].

Маневр «открытия» альвеол в том документе предлагался как «rescue therapy» – жизнеспасительный прием лечения [18, 97].

Маневр «открытия» альвеол – это увеличение давления и/или объема в крат-

ковременное повышение давления и/или объема в респираторной системе, решающий задачу расправления коллабированных под влиянием отека интерстициальной ткани альвеол и повышения КЭОЛ [19, 177]. Для должной мобилизации коллабированных альвеол следует обеспечить давление не менее 50 см водного столба.

Рекрутирование схлопнутых альвеол дает возможность улучшить оксигенацию, вместе с этим с точки зрения доказательной медицины убедительных результатов в пользу того, что маневр открытия альвеол оказывает позитивное влияние на выживаемость пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, на сегодняшний день не представлено [195, 227, 228].

1.2.1 Маневр открытия альвеол: предпосылки к применению в контексте патологической физиологии

В основе патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома лежит процесс накопления в легких жидкости, который нельзя объяснить наличием нарушения работы сердечно-сосудистой системы. Эффектом «пускового» воздействия на ткань легких обладают различные травматические повреждения, массивная кровопотеря, расстройства системного кровообращения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сепсис и другие состояния, модифицирующие биомеханику дыхательных движений, которые приводят к сладжу эритроцитов и/или эмболии капилляров, нарушению газообмена.

При остром респираторном дистресс-синдроме имеет место развитие воспалительного процесса, обусловленной сочетанным действием клеточных и гуморальных медиаторов воспаления [2, 3, 5, 15, 104, 185].

Воспалительный ответ по-разному реализуется при легочной и внелегочной этиологических формах острого респираторного дистресс-синдрома [2, 112].

При легочном остром респираторном дистресс-синдроме имеет место однородное повреждение альвеол: они во всех отделах легких наполнены жидкостью, поэтому не исполняют свою функцию и инициируют развитие воспалительного ответа [15, 16, 233].

Внелегочный острый респираторный дистресс-синдром характеризуется ге-

терогенностью – различной степенью повреждения альвеол в разных участках легких: различного размера группы вентилируемых альвеол соседствуют с группами «схлопнутых» альвеол. При этом значительную долю составляют нестабильные альвеолы – в разной степени коллабированные вследствие интерстициального отека, но обладающие потенциалом к открытию и включению в дыхательный процесс. Поэтому рекрутирование нестабильных альвеол и поддержка нормализации их функции может оказать существенное позитивное влияние на состояние пациента. Вышеназванными различиями объясняется и разная эффективность маневра рекрутирования альвеол при легочной и внелегочной этиологических формах острого респираторного дистресс-синдрома [7].

Таким образом, при ОРДС на фоне ИВЛ можно выделить 3 типа альвеол: вентилируемые; схлопнутые (коллабированные) и нестабильные (потенциально рекрутируемые для включения в дыхательный процесс). Данная концепция нашла подтверждения в многочисленных работах с использованием таких методов инструментальной диагностики, как компьютерная томография (КТ) легких, электроимпедансная томография легких, оценка газообмена и т. п. [29, 55, 70, 79, 98, 109, 111, 174, 257].

Существенное снижение ДО при гетерогенных изменениях альвеол диктует необходимость применения ИВЛ с ДО не выше 6–8 мл/кг ИМТ, а также применения мер по недопущению вторичного коллабирования альвеол.

Выделяют следующие стадии ОРДС: экссудативная – острое диффузное поражение альвеол с сопутствующей дисрегуляцией фагоцитов, обуславливающей микротромбозы капилляров и развитие гипериммунного ответа; пролиферативная – характеризуется широким спектром проявлений: участки внутриальвеолярного отека и формирования гиалиновых мембран перемежаются с участками гиперпластических изменений с начальными проявлениями фиброза; фибротическая – изменения ткани легких, соответствующие развитию диффузного интраальвеолярного и/или интерстициального фиброза. Данные стадии могут сочетаться между собой [12, 26].

Понимание стадийности развития острого респираторного дистресс-

синдрома необходимо учитывать в подходах к реализации маневра открытия альвеол [8].

Исходя из патологической физиологии процесса, закономерно, что маневр открытия альвеол наиболее эффективен на экссудативной стадии ОРДС, в то время как на пролиферативной и фибротической стадиях эффективность его существенно снижается наряду с повышением вероятности нежелательных реакций [1, 243]

В условиях респираторной поддержки для «открытия» и наполнения легких в фазе вдоха в системе «респиратор-больной» необходимо создать определенное положительное давление, при этом транспульмональное давление должно превышать давление «открытия» альвеол.

$$P_{\text{тр}} = P_{\text{aw}} \frac{EL}{EL + EW}, \quad (1)$$

где $P_{\text{тр}}$ – транспульмональное давление;

P_{aw} – давление в дыхательных путях;

EL – эластичность легких;

EW – эластичность грудной клетки [222].

Также известно, что давление «открытия» альвеол превышает давление, необходимое, для поддержания легких «открытыми» – в условиях ИВЛ это РЕЕР [3].

Таким образом, с точки зрения патофизиологических изменений в легких у больных с «внелегочным» ОРДС кратковременное увеличение давления в респираторной системе может приводить к улучшению оксигенации за счет «включения» в газообмен нестабильных альвеол, то есть альвеол, которые коллабируются на выдохе.

1.2.2 Подходы к реализации маневра открытия альвеол

Реализация маневров рекрутмента позволяет мобилизовать схлопнутые (коллабированные) альвеолы для вовлечения в процесс газообмена, что в свою очередь ведет к повышению степени насыщения крови кислородом [170].

Хотя методы реализации маневров рекрутмента альвеол имеют значимые различия между собой, есть ряд условий, исполнение которых обязательно для каждого из методов. Это поддержание глубокой седации и миоплегии при тяже-

лом ОРДС, а также динамический контроль показателей гемодинамики и насыщения крови кислородом [22, 162].

Маневр рекрутирования альвеол «40×40». Данное название эта методика получила, потому что рекрутмент длится 40 секунд при поддержании постоянного положительного давления в дыхательных путях (англ. continuous positive airway pressure, CPAP) на уровне 40 см водного столба (Рисунок 4). Его выполняют после ИВЛ в режиме гипервентиляции, продолжающемся три-четыре минуты. После CPAP устанавливают РЕЕР на уровне +2 сантиметра от нижней точки перегиба (НТП, англ. lower inflection point, LIP) (см. Рисунок 4) [152].

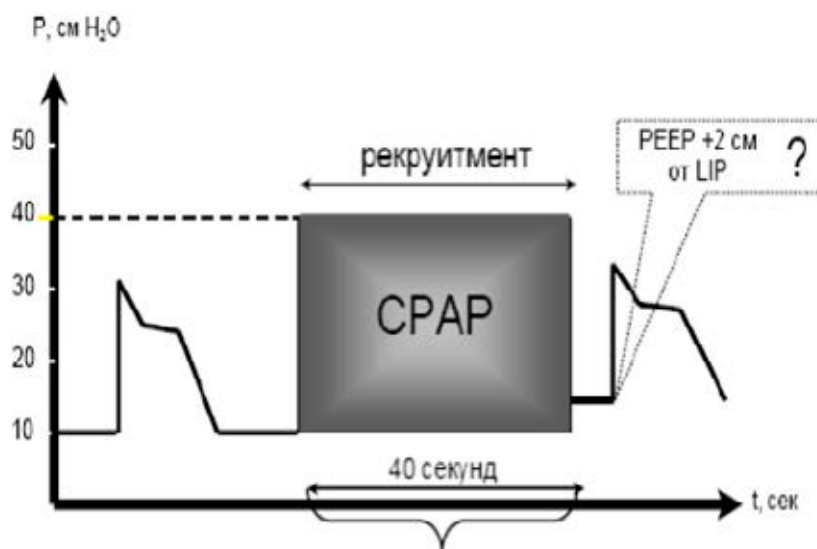


Рисунок 4 – Маневр рекрутирования альвеол «40×40» [152]

Контролируемая по давлению вентиляция. Маневр рекрутирования альвеол методом контролируемой по давлению вентиляции (англ. pressure control ventilation, PCV) включает повышение пикового давления вдоха (англ. Peak inspiration pressure, PIP) до 50 см водного столба на третьей-четвертой минутах ИВЛ (Рисунок 5). РЕЕР при этом устанавливают на уровне 16–20 см водного столба [101].

Пошаговая методика. В основу пошаговой методики (англ. stepwise) рекрутирования альвеол, также как и контролируемой по давлению вентиляции, положен режим PCV ИВЛ. Однако в данном случае повышение пикового давления вдоха и низкий уровень положительного давления в конце выдоха устанавливают пошагово с параллельным контролем динамической податливости легких (отно-

шение изменения объема к изменению давления, характеризующая эластические свойства легких) и насыщения крови кислородом (Рисунок 6).

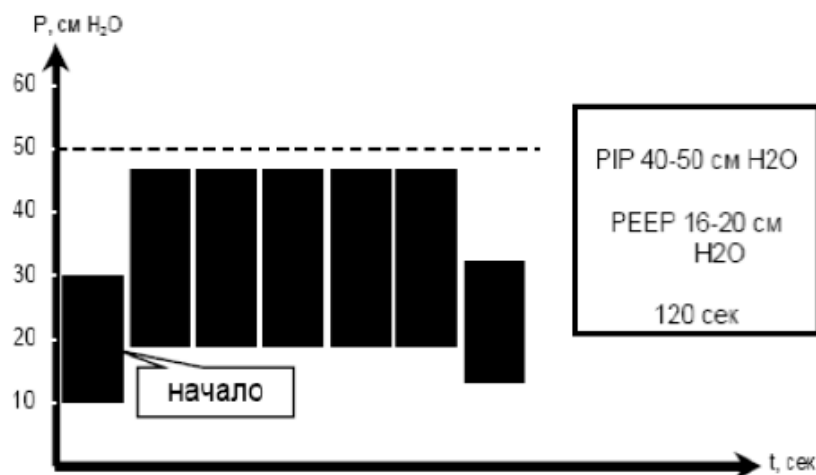


Рисунок 5 – Контролируемая по давлению вентиляция [101]

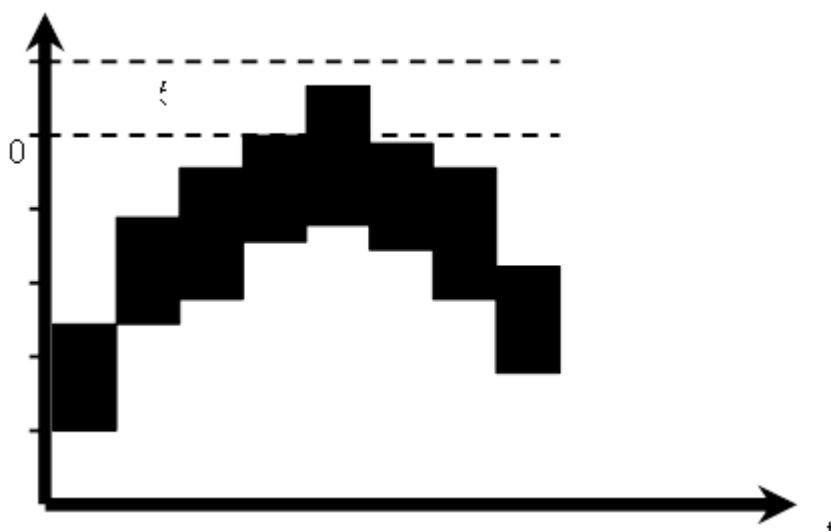


Рисунок 6 – Пошаговая методика маневра рекрутмента альвеол [176]

В частности, В ходе применения данной методики сначала повышают PIP до уровня 40 см водного столба, PEEP до уровня 18–20 см водного столба, далее производят пошаговое повышение PIP и PEEP в каждые три–шесть дыхательных циклов на два–три см водного столба, пока динамическая податливость не начнет снижаться [176].

«Искусственный вздох». В основе данной методики лежит пошаговое (трехразовое в течение минуты) повышение ДО до момента достижения «плато» на 45 см водного столба [155].

Медленный прием рекрутмента альвеол. Данный прием реализуется посредством повышения уровня положительного давления в конце выдоха до уровня 15 см водного столба. После этого производится прекращение потоков как вдоха, так и выдоха (инспираторная пауза, англ. *inspiratory pause* или *inspiratory hold*) дважды в минуту продолжительностью семь секунд. Общая продолжительность маневра рекрутмента альвеол посредством данного приема составляет пятнадцать минут, т. е. он занимает больше времени в сравнении с другими методами, однако признан наиболее щадящим [186].

К основным побочным эффектам маневров мобилизации альвеол относятся повышение внутригрудного давления с возможным негативным влиянием на гемодинамику, риск понижения доставки O_2 к жизненно важным органам и тканям, риск пневмоторакса. Поэтому при выполнении маневра важно особо тщательно контролировать гемодинамику и насыщение крови кислородом.

ИВЛ в прон-позиции. Прон-позиция подразумевает укладывание находящегося на ИВЛ больного в положение на живот, что оптимизирует кровоток в легких и способствует лучшей вентиляции отделов, в недостаточной степени вентилируемых при нахождении больного в положении на спине: расправляются ателектазы, эвакуируется секрет, повышается вентиляционно-перфузионный коэффициент и функциональная остаточная емкость (ФОЕ) [69]. Таким образом прон-позицию саму по себе можно считать маневром рекрутмента альвеол.

ИВЛ в прон-позиции обычно выполняют в течение до восьми часов, пока не будет зафиксирована положительная динамика по насыщению крови кислородом [114]. Это происходит приблизительно у 65% пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Однако, нельзя не отметить побочные эффекты и нежелательные реакции, которые могут возникнуть при ИВЛ в прон-позиции, которые являются специфичными именно для данного метода. К ним относят повышение внутрибрюшного давления; опасность смещений эндотрахеальной трубки и инфузионных систем; развитие ишемии сетчатки глаза, кератитов и патологии зрительного нерва. Это ограничивает возможность длительного использования прон-позиции [113, 190].

1.2.3 Эффективность и барьеры на пути широкого применения маневра открытия альвеол

Эффективность маневра открытия альвеол в настоящее время не вызывает сомнений – в клинических исследованиях убедительно продемонстрировано достоверное снижение нефункционирующих «схлопнутых» альвеол и в конечном итоге улучшение насыщения крови кислородом [17, 47, 171]. Мобилизация альвеол приводит к статистически значимому улучшению эластических свойств легких и повышению функциональной остаточной емкости (ФОЕ) [99].

Однако маневр открытия альвеол не обладает должной эффективностью при легочной форме острого респираторного дистресс-синдрома, а в наибольшей степени преимущества раскрываются при применении на весьма узкой популяции: больные, имеющие внелегочный острый респираторный дистресс-синдром на экссудативной стадии [110].

Более того, доступные для анализа научные работы не продемонстрировали значимого позитивного влияния маневра открытия альвеол на основную с позиций доказательной медицины конечную точку – уменьшение летальности, также как и на количество времени пациента на ИВЛ, продолжительность нахождения в реанимации, продолжительность нахождения в госпитале [228].

Важным недостатком маневра рекрутмента альвеол является феномен отсроченного во времени снижения насыщения крови кислородом. Это может объясняться высокой вероятностью уменьшения сердечного выброса, вызванного повышением внутригрудного давления во время и после выполнения маневра [155].

В последние годы накоплены данные (И. В. Саушев с соавт., 2014 г.; T. Wein с соавт., 2016 г.), что маневр открытия артерий с одной стороны способствует снижению АД, с другой – внутричерепной гипертензии. Сочетание данных факторов может быть причиной значимого уменьшения перфузионного давления в ЦНС. Поэтому у пациентов с черепно-мозговыми травмами и отеком головного мозга приемы мобилизации альвеол при ИВЛ следует выполнять после тщательной оценки соотношения пользы и риска [23, 44].

С. М. Lim с соавт. (2001 г.) продемонстрировали, что поддерживаемый по-

сле мобилизации альвеол уровень РЕЕР определяет уровень насыщения крови кислородом: чем выше РЕЕР, тем выше оксигенация [156]. Вместе с этим, выполненное R. G. Brower с соавт. (2004) рандомизированное исследование по использованию «высокого» уровня РЕЕР у больных с ОРДС не выявило снижения летальности (основной «конечной точки») при применении повышенного РЕЕР в сравнении с его традиционным уровнем [58]. Поэтому, несмотря на обнадеживающие результаты ряда исследований, можно заключить, что вопрос, какой же уровень РЕЕР во время и после выполнения маневра рекрутмента альвеол у больных с острым респираторным дистресс-синдромом является наиболее предпочтительным, остается открытым [56, 125].

D. Chiumello с соавт. (2012) в рамках рандомизированного исследования продемонстрировали, что ИВЛ в прон-позиции снижает летальность у больных с крайне тяжелым ОРДС с индексом оксигенации < 88 мм рт. ст. на 24%, а с оценкой по шкале SAPS-II (англ. New Simplified Acute Physiology Score, новая упрощенная шкала оценки физиологических расстройств) > 49 баллов – на 30%, соответственно [71].

На основании этих данных можно рекомендовать применение маневра «ИВЛ в прон-позиции», также как и рутинную ИВЛ в прон-позиции, всем больным с тяжелым ОРДС, кроме имеющих соответствующие противопоказания, например, пациентам после оперативного вмешательства на грудной клетке и брюшной полости [207].

Таким образом, проведенный анализ литературы позволяет заключить, что этот метод потенциально может быть полезен для определенных больных в критическом состоянии, которым проводится ИВЛ. Вместе с тем отсутствует единое мнение по оптимальной методологии рекрутирования альвеол, продолжаются разработки и поиски новых.

В настоящее время не разработаны гайдлайны по маневру открытия альвеол. Большинство исследователей и клиницистов отмечают высокий риск и значимую частоту развития различных осложнений как со стороны респираторной, так и сердечно-сосудистой систем, что позволяет уверенно сделать два заключения:

«Безопасность маневра рекрутмента альвеол не доказана» и «Оптимальная методология маневра рекрутмента альвеол в настоящее время не разработана».

1.3 Гнойно-септические осложнения искусственной вентиляции легких

1.3.1. Определения

Согласно современной классификации пневмоний [24] к нозокомиальной пневмонии (НП) относят те случаи пневмонии, которые развиваются спустя двое и более суток пребывания в стационаре [24].

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ [11].

Вентилятор-ассоциированное событие (англ. ventilator-associated event, VAE) – введенный в США в 2013 г. Центрами по Контролю заболеваний (англ. CDC – Centers for Disease Control) термин. Он был предложен, поскольку имеют место трудности в получении эпидемиологических данных хорошего качества по ВАП. Однако в последних публикациях CDC четко сказано, что критерии VAE разработаны с целью наблюдения, а не для повседневной клинической практики, и не замещают выявления и регистрации случаев ВАП, поскольку под угрозой неоплаты за ВАП, или снижения рейтинга качества госпиталя ряд учреждений минимизировал установление данного диагноза [63].

В иерархию вентилятор-ассоциированных событий входят вентилятор-ассоциированное состояние (англ. ventilator-associated condition, VAC), вентилятор-ассоциированное инфекционное осложнение (англ. infection-related ventilator-associated complication, IVAC) и возможная ВАП (англ. possible VAP) [63].

Концепция VAE включает в себя, в отличие от ВАП, четкие высокоспецифичные и высокочувствительные критерии диагностики. Так, VAC – это любое увеличение потребности в кислороде ($FiO_2 \geq 0,20$) или РЕЕР (≥ 3 см водного столба) после периода стабильности (≥ 2 суток) без признаков инфекции; IVAC – изменение температуры тела пациента (повышение свыше $38,0^\circ\text{C}$ или снижение ниже $36,0^\circ\text{C}$), или изменение количества лейкоцитов $> 12000/\text{мм}^3$ или $< 4000/\text{мм}^3$, и если наряду с изменением оксигенации в схему лечения был добав-

лен новый антибиотик на срок не менее 4 дней; возможная ВАП – если кроме вышеперечисленного имеют место гнойные выделения или получен рост респираторных культур при микробиологическом анализе.

Следует отметить, что R-графия в диагностике не используется, поскольку рентгенографические признаки признаны в достаточной степени субъективными.

У пациента с VAE даже после периода относительной стабильности могут развиваться [63, 143]:

- отек легких (обычно вследствие ятрогенной перегрузки жидкостью),
- вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАР),
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС),
- легочная эмболия,
- пневмоторакс,
- сепсис,
- ателектаз,
- пневмоторакс,
- ТЭЛА.

Вентилятор-ассоциированный трахеобронхит (ВАТ) – гнойный трахеобронхит, который может начаться через двое и более суток после начала рутинной вентиляции легких. Обычно в качестве основания для постановки диагноза ВАТ принимают появление гнойных выделений из дыхательных путей и микробиологическое подтверждение наличия инфекции у пациентов с отсутствовавшими ранее ее признаками до интубации [11]. Однако единых диагностических критериев ВАТ и ВАП на сегодняшний день не разработано. Более того, ряд экспертов считает сомнительным разделение этих двух форм ГСО при проведении ИВЛ, так как в большинстве случаев ВАТ представляет собой рентген-негативный этап ВАП [76]. В нашем исследовании мы также придерживались этого положения.

1.3.2 Эпидемиология вентилятор-ассоциированной пневмонии

ВАП – одно из жизнеугрожающих проявление нозокомиальной инфекции при выполнении искусственной вентиляции легких. Показатели заболеваемости (inci-

dence) составляют 3–10 случаев на 1000 стационарных больных и 1,2–8,5 случаев на 1000 суток искусственной вентиляции легких [134, 141]. У пациентов хирургического профиля порядка 46% всех нозокомиальных инфекций составляют вентилятор-ассоциированные пневмонии [9, 166]. Таким образом, вентилятор-ассоциированную пневмонию представляется возможным признать наиболее распространенным внутрибольничным инфекционным заболеванием у пациентов на искусственной вентиляции легких с высоким финансовым бременем [53, 124, 247].

Если на фоне ИВЛ происходит развитие пневмонии, то это существенно ухудшает результаты лечения. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и терапии, уровни летальности и смертности при ВАП не сильно поменялись за последние 20 лет и все еще остаются весьма значительными: так, в рамках британского когортного исследования (J. D. Chalmers с соавт., 2011) пациентов с пневмонией, ассоциированной с медицинскими вмешательствами, общий уровень смертности в течение 30 дней после госпитализации составил 9,0%, при этом 7,5% исследуемой популяции были на ИВЛ или получали вазопрессорную поддержку [64, 194]. Важно отметить, что у пациентов с ВАП с идентифицированными полирезистентными микроорганизмами риск смерти в значительной мере повышен и может достичь 76% [72, 92, 166]. Рецидив ВАП в процессе интенсивной терапии также приводит к увеличению летальности [46, 74].

1.3.3 Диагностика вентилятор-ассоциированной пневмонии

Согласно представленным CDC в 2008 г., диагностическим критериям нозокомиальной пневмонии, которые являются сегодня признанными профессиональным сообществом, данный диагноз ставится при наличии вновь появившихся, либо существующих (включая прогрессирующие) на двух и более R-граммах инфилтратов, и/или их консолидации и/или кавитации, в сочетании с одним или более системных критериев: повышение температуры тела до 38 градусов и выше; количество лейкоцитов менее 4000 лейкоцитов/мкл более 12 000 лейкоцитов/мкл) в анализе крови; расстройство в психическом статусе, которое не имеет иных причин, для пациентов > 70 лет, а также в сочетании с по крайней мере 2 из ле-

гочных критериев: гнойное отделяемое из дыхательного тракта (появление, либо изменение его характера, либо увеличение количества, либо повышение потребности в аспирации мокроты); наличие «бронхиального дыхания» или хрипов; кашель (появление либо усиление), тахи- или диспноэ; нарушение легочного газообмена (соотношение между объемом выделенного углекислого газа и поглощенного кислорода ≤ 240 , повышение потребности в O_2 , повышение зависимости от ИВЛ) [123].

Мы используем «Шкалу диагностики и оценки тяжести пневмонии (ДОП)», которая была создана на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова [10].

Таблица 1 – «Шкала диагностики и оценки тяжести пневмонии (Шкала ДОП)»: оценка ≥ 6 баллов означает наличие пневмонии [9]

Показатель	Значения	Баллы
Температура тела, °C	36,0-37,9	0
	38,0-39,0	1
	< 36,0 или >39,0	2
Количество лейкоцитов	4,9-10,9	0
	11,0-17,0	1
	>20 палочкоядерных форм >17,0 или присутствие любого количества юных форм	2
Респираторный индекс PaO_2/FiO_2	>300	0
	300-326	1
	225-151	2
	< 150	3
Инфильтраты легких (рентгенография)	отсутствие	0
	локальные, отграниченные	1
	сливные, двусторонние, с абсцедированием	2

Поскольку в отбираемые для лабораторного исследования образцы отделяемого из бронхов могут попасть микроорганизмы из верхних дыхательных путей и ротоглотки, необходим анализ их этиологической значимости, который мог бы позволить дифференцировать их по характеру присутствия (колонизация или инфекция).

Различают инвазивный и неинвазивный методы извлечения мокроты. К настоящему времени инвазивные методы практически перестали использоваться, поскольку ценность их в контексте влияния на основную конечную точку (летальность пациентов с возможной НП) невысока [215, 220].

Трахеальный аспират (ТА), также как и мокрота при кашле, может содержать микроорганизмы из верхних дыхательных путей. Однако при сочетании двух методов оценки, а именно микроскопического анализа окрашенного по Граму образца и культурального исследования точность диагностики в значительной степени увеличивается. В целом даже отрицательные результаты микробиологического исследования обладают определенной диагностической ценностью, поскольку это позволяет исключить наличие ряда вызывающих нозокомиальную пневмонию микроорганизмов.

1.3.4 Лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии

Несмотря на то, что продемонстрированы глобальные тенденции изменения спектра внутрибольничных микроорганизмов и их резистентности к антибиотикотерапии, существуют большие различия от госпиталя к госпиталю и даже от отделения к отделению, что обусловлено, в том числе, их различным профилем и многими другими факторами. Поэтому результаты любых клинических исследований в данном направлении могут выступать лишь в качестве ориентировочных, и наилучшей тактикой при назначении препаратов антимикробной терапии пациентам с вентилятор-ассоциированной пневмонией будет принимать во внимание свежие данные об антибиотикорезистентности возбудителей внутрибольничных инфекций, полученные для конкретного ЛПУ или его отделений [11].

Причиной развития вентилятор-ассоциированных пневмоний могут быть разные микроорганизмы, также описаны ВАП полимикробной этиологии. Хотя возбудителями большинства вентилятор-ассоциированных пневмоний являются аэробные Гр⁺ бактерии, часто при микробиологическом исследовании верифицируется и Гр⁻ микроорганизмы, такие как метициллин-резистентный золотистый стафилококк (англ. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Следует отметить,

что метициллинрезистентности, как правило, сопутствует устойчивость ко всем бета-лактамам антибиотикам [134, 136]. Также описаны ВАП полимикробной этиологии. Они с большей степенью вероятности может развиться у больных, ранее активно использовавших антибиотики, имеющих длительный общий срок пребывания в стационаре, в т. ч. транспортированных из других ЛПУ [11].

Также при вентилятор-ассоциированной пневмонии нередко выделяют энтеробактерии, при этом главным образом возбудителями ВАП считаются эшерихия коли и клебсиелла пневмонии (палочка Фридлендера), обладающие способностью выработки β -лактамаз широкого спектра, благодаря чему они резистентны к пенициллинам, цефалоспорином и монобактамам, что необходимо учитывать при выборе тактики медикаментозной антибактериальной терапии [38, 42, 65, 87, 118, 137, 181, 229].

К резистентным к большинству антибиотиков возбудителям вентилятор-ассоциированной пневмонии также относятся бактерии рода ацинетобактер и синегнойная палочка. Поэтому важно оценивать резистентность микрофлоры к антибиотикам в каждом конкретном случае [49, 61, 67, 82, 108, 132, 151, 211].

Существует эмпирический и этиотропный подходы к выбору антимикробной терапии. При этом очень важно с одной стороны, дать адекватную АМТ, с другой – минимизировать избыточное применение препаратов и/или использование неэффективных для данного больного лекарственных средств [54]. Как правило, у больных с ВАП вначале используют эмпирический подход, а в процессе курации, когда становятся доступны результаты микробиологического исследования, установлен основной возбудитель и профиль его антибиотикорезистентности, принимают решение о коррекции лечения с учетом новых вводных (важно выполнить это максимально оперативно) [10, 30, 107].

Таким образом, рост гнойно-септических осложнений в период проведения ИВЛ является одной из наиболее важных проблем, ухудшающие исходы и увеличивающие затраты на лечение больных. Очевидно, что постоянно совершенствование диагностических подходов, а главное алгоритмов стартовой антимикробной терапии с учётом непрерывно возрастающей резистентностью микробов к анти-

биотикам, является неотъемлемым вариантом улучшения результатов лечения больных в критическом состоянии на ИВЛ.

1.4 Интегральные системы оценки тяжести и прогноза

В настоящее время имеется большое количество шкал, применяемых для оценки тяжести пациентов в критическом состоянии, такие системы как APACHE II, III, SAPS I, II, SOFA и MODS. В данном разделе остановимся только на тех системах, которые будут использованы в нашей программе обследования пациентов.

1.4.1 APACHE II

APACHE II (англ. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, оценка острой физиологии и хронического здоровья II) – это система классификации тяжести заболевания, как правило используемая в течение 24 часов после поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), причем для учета берутся наихудшие показатели в течение данного времени. Она позволяет на основании нескольких измерений вычислить целое число баллов от 0 до 71: более большое количество баллов соответствуют более значительной тяжести заболевания и более высокому риску летального исхода. Вторая версия шкалы (APACHE II) была представлена W. A. Knaus с соавт. в 1985 г. [144]. В APACHE II суммируются балльные показатели физиологических параметров (минимум – ноль, максимум – четыре для каждого из показателей) вместе с показателем, получившимся при вычитании из числа 15 показателя шкалы комы Глазго [231]. Затем к получившемуся общему количеству «физиологических» баллов прибавляют балльную оценку возраста (минимум – ноль, максимум – шесть баллов), а также балльную оценку наличия хронических заболеваний, если у больного имеет место органная недостаточность (минимум – ноль, максимум – пять, количество определяет потребность в оперативных вмешательствах и экстренность ситуации) [140, 250].

Важным аспектом, которым руководствуется большинство исследователей, является точка разделения (cut-off point) более 15 баллов по APACHE II, после которой риск летального исхода значительно увеличивается [120]. Определение исходной тяжести

состояния является очень важным атрибутом комплексного подхода к диагностике и лечению больного в критическом состоянии, так как во многом определяет «сценарий» стартовой терапии больного – эскалационный или деэскалационный, и не только отношения антимикробной терапии, но и других направлений лечения.

1.4.2 SOFA

Интегральная система оценки тяжести состояния SOFA (англ. Sequential Organ Failure Assessment, последовательная оценка органной недостаточности) была предложена ESICM (англ. European Society of Intensive Medicine, Европейское общество медицины критических состояний) [246]. Оцениваются шесть показателей (от нуля до четырех баллов каждый): индекс оксигенации, АД, содержание билирубина в плазме крови, содержание креатинина в плазме крови, количество тромбоцитов, диурез, а также показатель шкалы комы Глазго.

В шкале SOFA, так же, как и в APACHE II, отбирают наихудшие показатели в течение 24 часов. Чем выше суммарное количество баллов, набранное по SOFA, тем выше вероятность наступления летального исхода для пациента. В целом по результатам клинических исследований SOFA показала невысокую чувствительность и превосходную специфичность [96, 178, 245].

В данных научных работах продемонстрировано, что имеется корреляция между вероятностью наступления смерти больного и количеством систем органов, вовлеченных в полиорганную недостаточность (их представляется возможным верифицировать по количеству баллов для каждой из систем по SOFA: если оно ≥ 3 – данная система вовлечена в полиорганную недостаточность). При этом наличие инфекционного процесса негативно влияет на оценку, увеличивая сумму баллов. Также продемонстрировано, что наибольший вклад вносит балльная оценка функции сердечно-сосудистой системы.

В целом интегральная система оценки тяжести состояния SOFA являясь простой в использовании, тем не менее имеет высокую прогностическую значимость [96, 106, 121, 178, 245].

1.4.3. LIS

Шкала оценки тяжести легочного повреждения (англ. Lung injury score, LIS) была предложена J. Murray с соавт. (1988 г.) (Таблица 2). Она основана на учете таких показателей, как наличие инфильтратов на R-граммах; индекс оксигенации; РЕЕР и торакопульмональная податливость [180].

Таблица 2 – Lung injury score, LIS: большее количество баллов соответствует более высокой тяжести поражения легких [180].

1. Рентгенография грудной клетки	Баллы	3. Респираторный индекс (PaO ₂ /FiO ₂), мм рт.ст.	Баллы
Нет инфильтрации	0	≥ 300	0
Инфильтрация в одном квадранте	1	225-299	1
Инфильтрация в двух квадрантах	2	175-224	2
Инфильтрация в трех квадрантах	3	100-174	3
Инфильтрация в четырех квадрантах	4	<100	4
2. Податливость респираторной системы, мл/см вод.ст.	Баллы	4. РЕЕР, см вод.ст.	Баллы
>80	0	≤ 5	0
60-79	1	6-8	1
40-59	2	9-11	2
20-39	3	12-14	3
≤ 19	4	≥ 15	4

Согласно методике подсчета, на первом этапе производится балльная оценка по каждому из вышеперечисленных показателей, далее вычисляется сумма баллов, после чего она делится на четыре. Получившаяся оценка отражает тяжесть повреждения легких: при оценке равной нулю его нет, в то время как при оценке $> 2,5$ баллов имеет место острый респираторный дистресс-синдром (0 баллов – повреждения легких нет; от 0,1 до 2,5 балла – имеет место повреждение средней степени тяжести; больше 2,5 баллов – имеет место тяжелое повреждение).

Проведенная валидация шкалы LIS с «Берлинскими» критериями ОРДС выявила их высокую корреляционную связь (Spearman's rho 0,72; P < 0,0001) [135].

В рамках наших проспективных исследований мы выполняли оценку по шкале

LIS ежедневно в первые 3 дня нахождения пациентов в ОРИТ на ИВЛ, после чего – с периодичностью один раз в два дня в течение всего срока исследований.

Широкое использование интегральных шкал оценки тяжести состояния и патологических изменений у больного в критическом состоянии в настоящее время стало обычной практикой в работе анестезиолога – реаниматолога, превратившись из научного инструмента в инструмент прикладной, который позволяет выбирать правильную тактику лечения, оценивать динамику состояния и ответы больного на проводимую терапию, а главное минимизировать «субъективизм» в мультидисциплинарной команде врачей, обычно оказывающей помощь больному в критическом состоянии. Совершенно очевидно, что и представленная работа не могла быть осуществлена без использования шкал, представленных в обзоре литературы.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Характеристика клинических исследований

В основу данной работы положены научные исследования, выполненные в 2006–2016 гг., которые являются этапами диссертационной работы. Всего было четыре этапа (см. Таблицу 3), в которые суммарно вошли 711 пациентов. На 1-м этапе было разработано и воплощено многоцентровое эпидемиологическое исследование [198]. Второй, третий и четвертый этапы диссертационной работы составили проспективные открытые сравнительные исследования.

Таблица 3 – Основные этапы диссертационной работы

Этап	Название	Число наблюдений
1	Мультицентровое эпидемиологическое исследование по оценке применения ИВЛ в стационарах России («РуВент»)	470
2	Оценка негативного влияния различных параметров ИВЛ при проведении респираторной поддержки по внелегочным показаниям	78
3	Оценка изменений гемодинамики при проведении маневра открытия (рекрутмента) у больных с ОРДС	57
4	Оценка гнойно-септических осложнений при проведении ИВЛ	112

Этап 1. Мультицентровое эпидемиологическое исследование по оценке применения ИВЛ в стационарах России («РуВент»)

Основная информация по исследованию РуВент была опубликована [198, 258], ниже приводятся цитаты из данных научных работ.

«Цель исследования: оценка методологии проведения режимов и параметров респираторной поддержки, используемых в отделениях интенсивной терапии. оценка методологии проведения респираторной поддержки, используемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии Российской Федерации режимов и параметров респираторной поддержки.

Критерии включения: все пациенты ОРИТ без ограничения по полу и возрасту с длительностью ИВЛ более 12 часов в период с 14 февраля по 18 февраля (5 рабочих дней) 2011 года. Критериев исключения: нет» [198].

В исследование было включено 470 пациентов (из них 104 ребенка в возрасте до 15 лет) из 98 ОРИТ Российской Федерации, 2 ОРИТ Республики Беларусь и 1 ОРИТ Украины (всего 101 центр) [198, 258]» (Приложение А).

Набор пациентов был спланирован и выполнен следующим образом. «На этапе подготовки исследования набор центров осуществляли при помощи оповещения на интернет-ресурсах и личного контакта с представителями ведущих клиник страны. Для проведения исследования нами активно использовались Интернет-технологии. На сайте [http:// narkoz.ru](http://narkoz.ru) была создана страница исследования РуВент: [http:// narkoz.ru/ruvent/](http://narkoz.ru/ruvent/). С помощью онлайн формы, размещенной на данной странице, был проведен сбор заявок от отделений ОРИТ, сотрудники которых проявили интерес к участию в исследовании. Сбор данных в базу осуществляли помощью веб-форм «Карточка центра РуВент» и «Протокол пациента РуВент», созданных с помощью онлайн сервиса [http:// mytaskhelper.ru](http://mytaskhelper.ru) и интегрированных в страницу исследования» (Приложения Б, В). «Доступ исследователей к заполнению форм осуществлялся по индивидуальным логинам и паролям.

Для распространения информации о проведении исследования РуВент был использованы как личные контакты инициаторов проекта, так и размещение объявлений на профессиональных интернет-ресурсах:

- [http:// intmedical.ru](http://intmedical.ru) – Портал интенсивной медицины;
- [http:// feldsher.ru](http://feldsher.ru) – Неформальный сайт и форум скорой помощи;
- [http:// reanclub.info](http://reanclub.info) – Реанимационный клуб;
- [http:// reanimatolog.ru](http://reanimatolog.ru) – Сайт врача анестезиолога-реаниматолога;

- [http:// rusanesth.com](http://rusanesth.com) – Русский анестезиологический форум;
- [http:// sia-r.ru](http://sia-r.ru) – Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ);
- [http:// www.volganesth.ru](http://www.volganesth.ru) – Волгоградское научное общество анестезиологов-реаниматологов.

После старта представитель каждого центра заполнил онлайн форму центра и данные по пациентам, находившимся на ИВЛ более 12 часов в период с 14 по 18 февраля 2011 года. Вносить данные представитель центра мог в течение месяца с момента старта исследования, пока функционировал интернет-ресурс» [198].

При этом выполнялась деперсонализация включенных в исследование пациентов.

«Представитель центра производил однократную оценку состояния респираторной техники и данные статистики центра за предыдущий год (количество поступлений, каналы поступлений, койко-день, оборот койки, длительность ИВЛ).

По каждому пациенту, задействованному в исследовании, вводили данные превалирующего по времени режима респираторной поддержки и его параметров, газы крови на момент оценки параметров респираторной поддержки, длительность респираторной поддержки и исход заболевания через 21 день после включения в исследование. Внесения результатов РуВент в базу данных завершено 17 марта 2011 года.» [198].

Этап 2. Оценка негативного влияния различных параметров ИВЛ при ее выполнении пациентам с внелегочными показаниями

В основу данного этапа были положены первичные данные сравнительного рандомизированного исследования в параллельных группах, выполненного в ГКБ №7 г. Москвы.

Цель исследования – установить степень влияния разных режимов ИВЛ на развитие повреждений органов дыхательного тракта и сопутствующих осложнений у пациентов, находящихся в ОРИТ с тяжелой травмой.

Критериями включения были:

- наличие ЧМТ,

- множественная травма,
- сочетанная травма,
- необходимость выполнения ИВЛ продолжительностью не менее двух суток.

Критерии не включения:

- потенциальное или имеющееся повреждение легких,
- травма или врожденная аномалия органов грудной клетки,
- патология иммунной системы, иммуносупрессивная терапия,
- ХОБЛ,
- детский возраст.

Критерии исключения:

- беременность,
- аспирация крови или содержимого желудка,
- развитие инфекционного поражения дыхательного тракта,
- признаки ТЭЛА.

Вошедших в исследование пациентов рандомизировали в группы традиционной ИВЛ (группа 1) и протективной ИВЛ (группа 2).

– Больным из группы 1 выполняли респираторную поддержку в CMV-режиме с ДО 10–12 мл/кг ИМТ и РЕЕР 5 см водного столба. Пациентам, вошедшим во вторую группу, выполняли респираторную поддержку в CMV-режиме с ДО 6 мл/кг ИМТ и РЕЕР 10 см водного столба. Как у пациентов первой, так и у пациентов второй группы пиковое давление вдоха было ограничено на 40–50 см водного столба, а скорость инспираторного потока – 60–80 л/мин.

Параметр идеальной массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Лоренца:

$$\text{ИМТ} = \text{Рост [см]} - 100 - \frac{\text{Рост [см]} - 150}{2}. \quad (2)$$

Всего в рамках данного этапа были исследованы 78 больных с тяжелой травмой 18–70 лет. При поступлении в ОРИТ всем им выполняли бронхоскопию для исключения аспирации содержимого ЖКТ или крови; отбирали содержимое нижних отделов дыхательного тракта и выполняли забор крови для оценки содержания ци-

токинов (интерлейкин-1-бета, интерлейкин 4, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа на 1–3 дни после поступления и далее до 11 дней (через день).

Этап 3. Оценка изменений гемодинамики при проведении маневра «открытия» (рекрутмента) у больных с ОРДС

Цель исследования: оценить изменения центральной гемодинамики при проведении различных маневров мобилизации альвеол у больных в критических состояниях с ОРДС.

Критериями включения были:

- тяжелая ЧМТ,
- тяжелая сочетанная травма,
- шок,
- потребность в ИВЛ по внелегочным показаниям продолжительностью не менее двух суток

Критерии не включения:

- потенциальное прямое повреждение легких,
- декомпенсированное нарушение функции миокарда (сердечная недостаточность),
- травма или аномалии развития органов грудной клетки,
- пневмоторакс,
- ХОБЛ.
- детский возраст.

Критерии исключения:

- беременность,
- аспирация крови или содержимого желудка,
- развитие инфекционного поражения дыхательного тракта,
- признаки ТЭЛА.

В клиническое исследование данного этапа вошли 57 больных 24–73 лет, АРАСНЕ II составила $16,1 \pm 4,8$ балла (минимум – 7, максимум – 31 балл)

Использовали вышеописанные широко применяющиеся в рутинной клинической практике методы мобилизации альвеол, а именно: маневр рекрутирования

альвеол «40×40»; маневр рекрутирования альвеол методом контролируемой по давлению вентиляции (англ. pressure control ventilation, PCV) и пошаговую (stepwise) методику.

Показатели гемодинамики исследовали с применением трансэзофагеальной доплерографии. Для оценки изменений гемодинамики нами использован метод трансэзофагеальной доплерографии ультразвуковым пищеводным зондом (Hemosonic 100 компании Arrow international Inc, США). В составе данного зонда имеются два работающих как на излучение, так и на прием сигнала УЗИ-датчика, позволяющих одновременно контролировать девять параметров гемодинамики, включая динамику изменения скорости кровотока и аортального диаметра.

Вошедшим в исследование пациентам оценивали аортальный диаметр (Diam) на уровне пятого-шестого грудных позвонков; по ритмически пульсирующему кровотоку в аорте вели контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС, англ. heart rate, HR); регистрировали скорость кровотока в аорте (англ. Aortic blood flow, ABF). В начале систолы регистрировалось Асс-ускорение не зависимо от постнагрузки, соотносящееся с фракцией выброса (ФВ, англ. ejection fraction, EF). Согласно механизму Frank-Starling, описанному свыше ста лет назад, ускорение соответствует преднагрузке, поэтому, т.к. фракция выброса является отношением ударного объема (УО) сердца к конечному диастолическому объему (КДО), изменение Асс и УО характеризует уровень преднагрузки. Также оценивали период изгнания из левого желудочка (англ. left ventricular ejection time, LVET), т.е. учитывали время от момента открытия до момента закрытия аортальных клапанов: как индексированный по частоте сердечных сокращений, так скорректированный по формуле Базетта

$$LVET_i = LVET + 1,65 \times HR; LVET_c = \frac{LVET}{\sqrt{CC}}; CC = \frac{60}{HR}. \quad (3)$$

На следующем этапе на основании рассчитанных значений оценивали показатели гемодинамики первого порядка. Рассчитывались:

- 1) минутный объем сердца CO по формуле (4)

$$CO = 0,69 + \frac{MAP}{ABF}, \quad (4)$$

2) ударный объем SV_a по формуле (5) с допущением, что это стабильная доля от УО сердца, направляемая в нисходящую часть аорты, составляет порядка 70% (без учета кровотока в коронарных сосудах и ЦНС)

$$SV_a = \frac{ABF}{HR}, \quad (5)$$

3) общее периферическое сопротивление сосудов с индексацией к аортальному кровотоку $TSVR_a$ по формуле (6)

$$TSVR_a = 80 \frac{MAP}{ABF}. \quad (6)$$

Также по полному сердечному циклу рассчитывались показатели гемодинамики второго порядка:

1) определяющую сократимость ЛЖ пиковую скорость кровотока (англ. peak velocity, PV);

2) общее периферическое сосудистое сопротивление (англ. total systemic vascular resistance, $TSVR$) по формуле (7)

$$TSVR = 80 \frac{MAP}{ACO}. \quad (7)$$

Ряд рассчитываемых параметров индексировались на площадь поверхности тела пациента (ППТ, англ. body surface area, BSA):

1) индекс общего периферического сопротивления сосудов $TSVR_i$ по формуле (8)

$$TSVR_i = TSVR \times BSA. \quad (8)$$

2) сердечный индекс C_i по формуле (9)

$$C_i = \frac{CO}{BSA}, \quad (9)$$

3) ударный индекс Si по формуле (9)

$$S_i = \frac{SV}{BSA}. \quad (9)$$

Этап 4. Оценка гнойно-септических осложнений при проведении ИВЛ

Цель исследования: оценить значения частот развития ГСО (вентилятор-ассоциированного трахеобронхита и вентилятор-ассоциированной пневмонии) при проведении ИВЛ у больных в критическом состоянии.

Задачи исследования:

- 1) выявление частоты и факторов риска развития ГСО, связанных с ИВЛ;
- 2) определение этиологической структуры ГСО, изменения динамики и резистентности возбудителей ГСО в процессе лечения.

В рамках данного этапа выполнен проспективный анализ 112 пациентов 18–78 лет, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии. Всем пациентам была назначена респираторная поддержка, которая выполнялась не менее одних суток. Для определения факторов детерминант развития ГСО учитывали возраст, продолжительность ИВЛ, наличие аспирации на догоспитальном этапе, характер и объем травмы, балльную оценку по Шкале комы Глазго, балльную оценку по интегральной системе оценки тяжести состояния АРАСНЕ II, а также выполняли оценку назначенной терапии антибиотиками. Пневмонию диагностировали с помощью Шкалы ДОП. Титр микроорганизмов в содержимом нижних дыхательных путей $> 10^3$ КОЕ/мл расценивали как верифицирующий наличие пневмонии.

Если имела место гибель больного, на этапе патоморфологического исследования основным критериями, на основании которого судили о наличии или отсутствии пневмонии, был содержащий слущенный эпителий, фибрин, а также полиморфноядерные нейтрофилы и макрофаги экссудат в нижних дыхательных путях.

Микробную структуру пневмонии определили у 88 пациентов, а также изучили изменение структуры возбудителей ГСО в процессе лечения.

2.2 Базовые принципы ведения больных в собственных проспективных исследованиях

Всем пациентам, нуждающимся в интенсивной терапии в условиях ОРИТ, в обязательном порядке выполнялся динамический мониторинг методами объективного контроля функций организма:

- контроль температуры тела;
- контроль АД; мониторинг центрального венозного давления;
- пульсоксиметрия;
- мониторинг ЭКГ;
- мониторинг давлений в дыхательных путях (среднее давление в дыхательных путях; пиковое давление вдоха; давление плато – англ. Plateau pressure, Pplat); статическая податливость респираторной системы; сопротивление дыхательных путей; время вдоха (может характеризовать альвеолярное давление);
- оценка состава артериальных газов;
- оценка КОС в верхней полой вене;
- БХ анализ крови (электролиты, билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, мочеви́на, о. белок и альбумин);
- коагулограмма и/или тромбоэластограмма;
- клинический анализ крови;
- клинический анализ мочи;
- оценка суточного диуреза;
- подсчет патологических потерь;
- рентгенография органов грудной клетки в динамике не реже, чем один раз в трое суток.

Интенсивную терапию осуществляли на основе стандартного протокола по каждому из разделов интенсивной терапии.

2.2.1 Искусственная вентиляция легких

Начальные параметры ИВЛ были (если иного не требовал протокол исследования): режим синхронизированной периодической вентиляции с контролем по

объему (англ. synchronized intermittent mandatory ventilation – volume control, SIMV-VC); ДО (Vt) 6–8 мл/кг; РЕЕР 8 см водного столба; фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) – 0,4;

ИВЛ осуществляли с использованием следующей сертифицированной медицинской техники: Engstrom Carestation (GE, США), Drager Savina (Drager, Германия), Drager Evita XL (Drager, Германия), Hamilton G5 (Hamilton, Швейцария), GE Servo-i, (Maquet, Германия). Использовали сменяющиеся ежедневно фильтры-теплообменники компаний Covidien (в составе Medtronic, США) и Intersurgical (Великобритания).

Отлучать от ИВЛ начинали, если отсутствуют опасные для жизни нарушения ритма сердца, нет значимых метаболических расстройств; отсутствует гиповолемия; гемодинамика стабильна; нивелированы нарушения КОС; отсутствуют клинические признаки отека ЦНС; отсутствует патологическое дыхание; завершено действие угнетающих дыхание лекарственных средств; температура тела меньше 38 градусов; индекс оксигенации > 300 мм рт. ст.; положительная динамика на R-грамме органов грудной клетки (снижение инфильтрации); улучшение показателя статической податливости; сопротивление дыхательных путей < 10 см вод. ст./л/с; ЖЕЛ > 15 мл/кг; индекс учащенного поверхностного дыхания (RSBI) < 70.

Отлучение от ИВЛ выполняли в следующем порядке: CMV→SIMV+PS→CPAP+PS→CPAP→самостоятельное дыхание.

Тем пациентам, которые соответствовали всем вышеописанным критериям готовности к отлучению от ИВЛ на протяжении нескольких часов, тестировали самостоятельное дыхание. Если тестирование было положительным, ИВЛ останавливали в течение получаса. Санацию трахеобронхиального дерева, в том числе эндоскопическую, осуществляли по показаниям.

2.2.2 Поддержка кровообращения

У пациентов с отеком головного мозга АД поддерживали на уровне не менее 80 мм рт. ст., в остальных случаях – на уровне > 60 мм рт. ст.

Основными побудителями к началу поддержки кровообращения катехоламинами стали: гипотензия (несмотря на адекватно проведенную инфузионную терапию); сердечно-сосудистая недостаточность в сочетании с отеком ЦНС, наличие признаков септического шока и/или сердечно-сосудистой недостаточности. Поддержку катехоламинами начинали при системном АД < 80 мм рт. ст., и повышении центрального венозного давления ≥ 5 мм рт. ст. на фоне стабильного САД после в/в струйного введения 500 мл синтетического коллоидного раствора или физраствора (отрицательная нагрузочная проба).

В качестве препарата выбора при необходимости инициации поддержки кровообращения у больных с отеком ЦНС использовался норадреналин (норэпинефрин) в дозировке 0,2 мкг/кг/мин, по показаниям дополняли дофамином в дозировке 5 мкг/кг/мин (брадикардия, острая сердечная недостаточность, снижение АД, центральное венозное давление > 12 мм рт. ст.). Дозу постепенно повышали до достижения целевого уровня системного артериального давления (90 мм рт. ст.) При нормализации гемодинамических показателей дозировку катехоламинов снижали, а при сохранении таковых после снижения дозировки адреномиметиков – останавливали.

2.2.3. Инфузионно-трансфузионная терапия

Целевыми значениями, отражающими нормализацию гемодинамики, являлись системное артериальное давление > 75 мм рт. ст.; центральное венозное давление 8–12 мм рт. ст; насыщение гемоглобина кислородом в смешанной венозной крови $\geq 0,5$ мл/кг/ч; содержание гемоглобина в крови на уровне ≥ 80 г/л, а также темп мочеотделения $\geq 0,5$ мл/кг/ч.

В течение 1-х суток выполняли инфузии физраствора или коллоидными растворами в необходимом для достижения перечисленных выше целевых значений системного артериального давления, центрального венозного давления и должного темпа мочеотделения. Больным с клиникой отека ЦНС со 2 суток пребывания в ОРИТ вводили раствор Бакая в объеме 800–1200 мл/сут.

В случае развития анемии вследствие массивной кровопотери выполняли

трансфузию эритроцитарной массы и/или свежезамороженной плазмы до достижения целевого уровня гемоглобина в крови.

При гипопроteinемии и гипоальбуминемии (содержание в крови о. белка < 50 г/л, альбумина < 25 г/л, соответственно) выполняли трансфузию альбумина чел. 20% в дозе 3–5 мл/кг до восстановления нормальных значений.

При клинике гипергидратации, застойной сердечной недостаточности и при отсутствии почечной дисфункции использовали фуросемид, если эффект отсутствовал применяли заместительную почечную терапию.

Всем пациентам вели динамический контроль концентрации Na^+ и K^+ в сыворотке крови. Целевой диапазон Na^+ составлял 135–145 ммоль/л, при необходимости коррекции использовали в/в инфузию гипертонического раствора NaCl 10% до увеличения содержания до 140–145 ммоль/л (в зависимости от отсутствия или наличия отека ЦНС). При необходимости снижения концентрации Na^+ вводили глюкозу 10%-й раствор. Похожую тактику использовали при снижении концентрации калия ниже референсных значений – вводили в/в хлористый калий 3%-й раствор. Гиперкалиемию контролировали путем проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), если она была ассоциирована с почечной недостаточностью. Также ЗПТ использовали при отсутствии эффекта от применения петлевых диуретиков на проявления сердечно-сосудистой недостаточности и симптомах гипергидратации.

2.2.4 Заместительная почечная терапия

ЗПТ как правило применяли при показаниях, указанных в предыдущем подразделе, а также при острой почечной недостаточности, как изолированной, так и развившейся при нарастании полиорганной недостаточности при увеличении концентрации азота мочевины крови > 20 мкмоль/л и сывороточного креатинина свыше 250 мкмоль/л.

ЗПТ считали эффективной при снижении концентрации азота мочевины крови < 15 мкмоль/л и сывороточного креатинина < 200 мкмоль/л на фоне отсутствия метаболического ацидоза, нивелирования гипергидратации и нормализации

содержания электролитов в сыворотке крови.

Заместительную почечную терапию прекращали, когда нормализовывались вышеупомянутые показатели (целевые значения).

ЗПТ выполняли на гемодиализаторах Aquarius (Edwards LifeSciences, США) Multifiltrate (Fresenius Medical Care, США) и Prismaflex (Gambro в составе Baxter International, США). Если у пациента имела место изолированная острая почечная недостаточность или декомпенсация хронической почечной недостаточности, использовался гемодиализатор 4008S Classix (Fresenius Medical Care, США), позволяющий выполнять прерывистый продленный гемодиализ.

2.2.5 Нутритивная поддержка

Если у больных не имел место парез органов ЖКТ, использовали введение через зонд стандартных питательных смесей в количестве 25–30 ккал/кг начиная с первых или вторых суток пребывания в ОРИТ. При гастростазе более 250 мл за 6 часов для возможности питаться, эндоскопически устанавливался назоинтестинальный зонд. При парезе ЖКТ применялись антихолинэстеразные препараты вместе с клизмами.

Противопоказаниями для энтерального питания были: кишечная непроходимость, мезентериальная ишемия, высокий кишечный свищ, несостоятельность анастомоза. В случаях наличия противопоказаний к вышеперечисленным способам нутритивной поддержки использовали парентеральное питание – Аминостерил КЕ 10%-й раствор (Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия), вместе с 10–20% раствором глюкозо-инсулино-калиевой смеси. В качестве альтернативы использовали трехкомпонентные питательные смеси Оликлиномель N4-550 Е, N7-1000 Е, N8-800 (Бакстер С. А., Бельгия) или Кабивен (Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия). После того, как у пришедшего в сознание пациента восстановится глотательная функция, ему предлагалось обычное диетическое медицинское питание.

2.2.6 Антимикробная терапия

Лечение антибиотиками назначалось эмпирически на основании имеющих-

ся в распоряжении лечащего врача результатов микробиологического мониторинга в отделении, либо принимая во внимание наличие и характеристики инфекционного очага (локализация, этиология, и т.п.), а также данные лабораторной диагностики, когда они становились доступны. Лечение продолжали до минимизации клинических и лабораторных проявлений инфекции.

Применение антибиотиков дифференцировали в зависимости от показателей АРАСНЕ II: при АРАСНЕ II < 20 баллов – использовали комбинацию цефотаксима и метронидазола, при АРАСНЕ II > 20 баллов – комбинацию цефотаксима с кармапенемами в возрастных дозировках.

При развитии легочных гнойно-септических осложнений применяли карбапенемы или сульперазон. При развитии гнойного менингита препаратом выбора служил меропенем. В случае наличия данных лабораторной диагностики в пользу наличия метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* использовали линезолид или ванкомицин в предписанных инструкцией дозировках.

2.2.7. Седативная терапия

Тем пациентам, у которых имел место судорожный синдром, психомоторное возбуждение, вегетативные кризы, нейрогенные гиперпноэ – вводили промедол, морфин, трамал (по требованию и оценивая по визуально-аналоговой шкале боли [169], дексдетомидин, феназепам, тиопентал натрия, натрия оксибутират, мидазолам, пропофол.

2.2.8. Другие средства терапии

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений применяли нефракционированный гепарин или НМГ.

По показаниям использовали H₂-блокаторы или ИПП), а также препараты, тормозящие активность холинэстеразы при расстройствах ЖКТ.

Ряду пациентов с явлениями септического шока применяли в/в гидрокортизон.

2.3 Методы исследования

В соответствии с целями и задачами четырех этапов данной диссертационной работы использовались следующие методы клинической, инструментальной и лабораторной диагностики:

- определялись клинико-лабораторные параметры, нужные для целей и задач каждого этапа исследования;
- определялись клинико-лабораторные параметры, нужные для ежедневного оценивания тяжести состояния по шкалам органной дисфункции SOFA (уровень сознания, соотношение PaO_2/FiO_2 , АД, ЧСС, ЦВД, потребность в вазопрессорах, билирубин, креатинин, тромбоциты);
- статистически анализировали имеющиеся данные в соответствии с задачами каждого этапа исследовательской работы.

В проспективных исследованиях использовали следующие методы:

- всем пациентам выполнялась оценка неврологического статуса включая оценку сознания по шкале комы Глазго;
- всем пациентам выполнялась термометрия и оценка артериального давления (использованы мониторы пациента Philips IntelliVue MP5 (Philips, Нидерланды);
- всем пациентам выполнялась одноканальная электрокардиография (включая определение частоты сердечных сокращений);
- инвазивное исследование центрального венозного давления выполнялось на аппарате Herbert Waldmann;
- контроль темпа мочеотделения;
- оценка парциального давления кислорода и углекислого газа в крови, а также содержания электролитов на аппарате ABL800 Flex (Radiometer Medical ApS, Дания);
- оценка гемоглобина крови, лейкоцитов производилось на гематологическом счетчике ABX Micros (Horiba, Япония);
- оценка содержания альбумина, креатинина, общего билирубина в сыворотке крови производилось на биохимическом анализаторе Advia 1800 (Siemens Healthineers, США);

– оценка частоты дыхательных движений производилась методом тетраполярной грудной реографии.

2.4 Методы оценки клинического состояния и периодичность их регистрации

В проспективных исследованиях применяли единый стандартный подход к оценке клинического состояния пациентов (Таблица 4).

2.5. Статистическая обработка материала

Методы статистического анализа данных, полученных в ходе всех четырех этапов исследования, включали:

- описательную статистику, включая расчет всех статистических параметров численных выборок, проверку эмпирических распределений численных переменных на статистическую достоверность различия с нормальным законом распределения, а также оценку абсолютных и относительных частот для счетных, категориальных и дихотомических переменных;
- параметрические и непараметрические методы проверки статистической гипотезы межгруппового различия средних и медиан соответственно;
- анализ частотных распределений категориальных и номинальных переменных, а также межгруппового различия частот с использованием критерия χ^2 ;
- анализ четырехпольных таблиц сопряженности дихотомических показателей с использованием точного критерия Фишера;
- параметрический и непараметрический корреляционный анализ (расчет коэффициентов корреляции по Пирсону и по Спирмену, соответственно);
- параметрический регрессионный анализ;
- одномерный дисперсионный анализ ANOVA в случае отсутствия статистически значимого различия эмпирических распределений изучаемых переменных и нормального закона распределения, а также метод Краскала – Уоллеса в случае переменных, тип или распределение которых не соответствовали условиям применения ANOVA;

Таблица 4 – Методы оценки клинического состояния больных и периодичность их регистрации

Группы методов	Показатели	Периодичность регистрации
Клинические	Аускультативные (ослабление дыхания, хрипы, шум трения плевры)	6 раз в сутки
	Характер и количество мокроты	6 раз в сутки
	Температура тела	6 раз в сутки
	Уровень сознания по GCS	1 раз в сутки
Клинико-функциональные	Гемодинамика (ЧСС, АД, ЦВД), газы крови (рН, p_aCO_2 , p_aO_2 , HCO_3 , $SatO_2$, BE, респираторный индекс p_aO_2/FiO_2)	4 раз в сутки
Клинико-лабораторные	Гемоглобин, количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ, общий белок, билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, электролиты, диастаза мочи	1 раз в сутки
Рентгенологические	Персистенция старых или появление новых инфильтратов, кавитация в инфильтрате	1 раз в 3 дня
Интегральные шкалы оценки тяжести и прогноза	APACHE II	1 раз при поступлении
	SOFA	1 раз в сутки

– анализ кривых дожития по методу Каплан – Майер, включая регрессию Кокса.

На каждом этапе исследования применялось несколько методов, из перечисленных выше, которые соответствовали цели и набору данных конкретного исследования.

Уровень значимости для принятия статистической гипотезы о достоверности межгруппового различия средних или других сравниваемых статистик был принят равным 0,05. Тот же уровень значимости был установлен для принятия гипотезы о достоверности всей расчетных коэффициентов корреляции и регрессии, а также достоверности отличия эффекта от нулевого значения. Уровень мощности критерия был принят равным 0,80. Использовали программное обеспечение SPSS for Mac (IBM, США).

Глава 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ В ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (исследование RuVENT)

Введение

Полученные в экспериментальных работах на животных данные демонстрируют, что респираторная поддержка (ИВЛ) влияет, а в некоторых случаях и становится катализатором «легочного» повреждения [86, 238, 242, 248, 249]. В последние годы, принимая во внимание экспериментальные данные, сравнивают две концепции ИВЛ при ОРДС: протективную и традиционную (V_t 12 мл/кг и «низкий» уровень РЕЕР). Показано значительное различие в выработке цитокинов легкими при этих концепциях ИВЛ даже в отсутствие респираторного дистресс-синдрома [254].

Использование малых дыхательных объемов и высокого уровня РЕЕР уменьшают повреждающее действие ИВЛ на легочную паренхиму при ОРДС. Проведено пять исследований, изучавших это положение [27, 31, 57, 59, 223]. По результатам мета-анализа этих исследований установлено, что применение протективной ИВЛ снижает летальность у больных с ОРДС. К сожалению, только в работе группы исследователей ARDS Network [189] изучалась динамика изменения концентрации цитокинов в плазме. На основании анализа наблюдений проведенных у 861 больного с ОРДС было установлено, что у пациентов, которым проводили ИВЛ в традиционном режиме (V_t 12 мл/кг), уровень интерлейкина-6 достоверно выше по сравнению с группой больных с протективной ИВЛ (V_t 6 мл/кг) [189].

Цитируя публикацию по исследованию RuVent (Д. Н. Проценко с соавт., 2012), «использование протективной вентиляции позволяет предотвратить дальнейшее повреждение легких, вызванное механической травмой при проведении ИВЛ, а также развитие вентилятор-ассоциированного системного воспаления за счет снижения легочной и системной концентрации цитокинов» [198]. Следует отметить, что протективная искусственная вентиляция легких упоминается как в российских, так и в зарубежных гайдлайнах [6, 251]. Но в рутинной клинической практике данные рекомендации не всегда используются в качестве руководства к

действию [89, 90, 91, 184, 230]. F. M. Brunkhorst с соавт. (2010) в своей научной работе продемонстрировали, что ИВЛ в протективном режиме в рутинной практике используют только 4,2% специалистов [60].

В программу РуВент (первый этап данной диссертационной работы) «вошли отделения учреждений муниципальной собственности (53,7%), субъектов РФ (30,5%), ведомственные (3,2%), федеральные (11,6%) и частные (1,1%). Большинство ОРИТ, участвовавших в исследовании, оказывали помощь пациентам, поступающим как в плановом, так и в экстренном порядке (60%), только в плановом (31,6%), в экстренном (7,4%). Преобладающее большинство центров – многопрофильные стационары (90,5%), специализированные центры составили 9,5%. Большинство участвовавших в исследовании ОРИТ лечат только взрослых пациентов (54,3%), 26,6% только детей, 19,1% смешанные отделения» [198] (Таблица 5).

Таблица 5 – Профиль ОРИТ, участвовавших в исследовании «РуВент» (адаптировано из [198]).

Профиль	Частота, n (%)
Общий	57 (56,8)
Хирургический	12 (11,6)
Нейрохирургический	4 (4,2)
Кардиохирургический	6 (6,3)
Неврологический	3 (3,2)
Послеоперационный	2 (2,1)
Травматологический	1 (1,1)
Ожоговый	2 (2,1)
Неонатальный	4 (4,2)
Неотложная кардиология	1 (1,1)
Инфекционный	3 (3,2)
Нефрологический	1 (1,1)
Токсикологический	1 (1,1)
Другие	4 (4,2)

В рамках исследования было оценено и то, как организована респираторная терапия в различных ЛПУ, включая наличие центрального компрессора в качестве источника сжатого воздуха, оценку «модельного парка» аппаратов ИВЛ и другие показатели (Таблица 6).

Таблица 6 – Организационные аспекты респираторной поддержки

Параметр	%
Использование увлажнителя	54 (53,6)
Использование подогрева дыхательной смеси	54 (53,6)
Использование фильтра-тепловлагообменника	66 (65,3)
Доступность газоанализатора круглосуточно	82 (80,9)
Централизованный источник кислорода	99 (97,9)
Централизованный источник воздуха	53 (52,4)

Число работоспособных аппаратов составило 0,5 на койку в 25% и 0,75 на койку – в 50% принимавших участие в исследовании центров, соответственно (Рисунок 7).

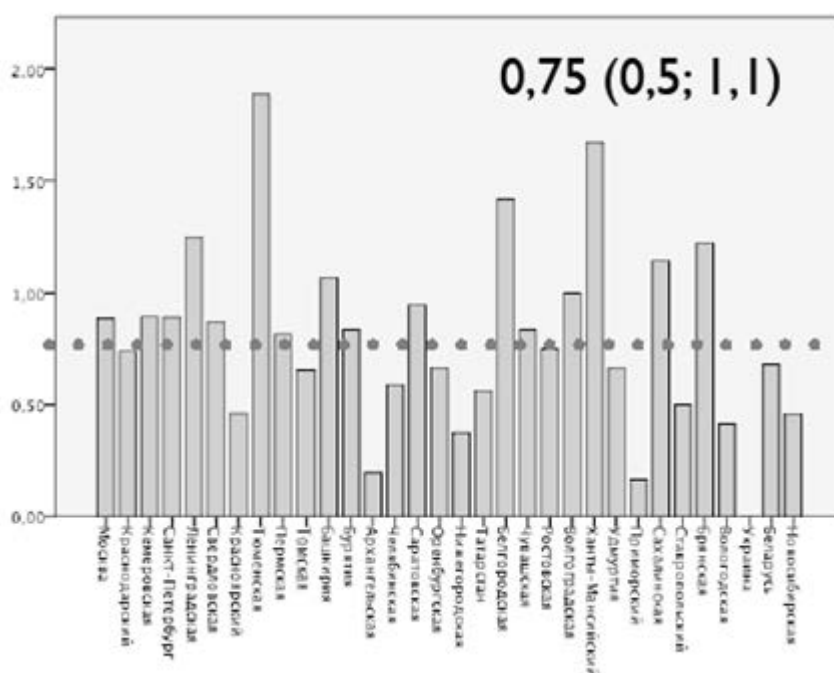


Рисунок 7 – Исправные вентиляторы в различных регионах (шт./койка) (адаптировано из [198])

Общая летальность составила 35,1% (n = 165), летальность при ОРДС – 44,9% (n = 78), что соответствует данным мировой литературы (Phua J. [et al.] Has Mortality from ARDS decreased over time? // AJRCCM/ 2009; 179:220–227). Частота развития доли пациентов с ОРДС, включенных в настоящее исследование, составила 88 (18,7%).

Основные причины старта пролонгированной ИВЛ приведены в Таблице 7.

Таблица 7 – Причины начала пролонгированной респираторной поддержки (адаптировано из [198])

<i>Причина</i>	<i>Число пациентов, n (%)</i>
Аспирация	7 (1,4)
Внебольничная пневмония	41 (8,8)
Внутрибрюшная гипертензия	7 (1,4)
Врожденная патология ЦНС	8 (1,7)
Декомпенсация хронических паренхиматозных заболеваний легких	3 (0,7)
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности	33 (7,1)
Инсульт	74 (15,7)
Краниоцефальные опухоли	2(5)
Массивная кровопотеря	14 (3,1)
Нарушения метаболизма	5 (1)
Нейро-мышечная ОДН	5 (1)
Нозокомиальная пневмония	11 (2,4)
Обострение хронической обструктивной болезни легких	17 (3,6)
Ожоговая травма	10 (2,1)
Остановка кровообращения	22 (4,8)

Продолжение таблицы 7

<i>Причина</i>	<i>Число пациентов, n (%)</i>
Острый респираторный дистресс-синдром	49 (10,5)
Отравления	11 (2,4)
Сепсис	39 (8,3)
Спинальная травма	8 (1,7)
Судороги	11 (2,4)
Травма грудной клетки	1 (0,2)
Тромбоэмболия легочных артерий	7 (1,4)
Тяжелая черепно-мозговая травма	63 (13,3)

«Предпочтительным методом интубации трахеи являлась оротрахеальная интубация (92%), что соответствует современным понятиям о безопасной для пациента интубации трахеи (риск травмы, синуситов, кровотечений, нозокомиальной пневмонии при назотрахеальной интубации). Результаты настоящего исследования указывают на то, что врачи предпочитают в основном управляемые режимы респираторной поддержки (SIMV 45,1%, A/C 20,2%, ВІРАР 12,6%) что можно объяснить большой долей пострадавших с патологией центральной нервной системы, взятых для исследования (39,8%). Частота использования неинвазивной респираторной поддержки равнялась всего 1,1%.» (Д. Н. Проценко с соавт., 2012 [198]) (Таблица 8).

Такие способы респираторной поддержки, как ИВЛ в про-позиции, маневр рекрутмента альвеол, применение кортикостероидов использовали у ограниченной когорты больных; сурфактант применяли только в неонатологической практике для контроля ОРДС у новорожденных. Следует отметить, что экстракорпоральную мембранную оксигенацию, также как и процедуру ингаляции оксидом азота в рутинной практике не использовали (Таблица 9).

Таблица 8 – Распространенность режимов инвазивной респираторной поддержки (адаптировано из [258])

<i>Режим*</i>	<i>Частота применения, n (%)</i>
A/C	94 (20,1)
SIMV + PS	212 (45,1)
CPAP + PS	70 (14,9)
BIPAP	59 (12,6)
PCV	87 (6,0)
HFOV	1 (0,2)
ASV	5 (1,1)
Примечание: * – A/C – Assisted Controlled Ventilation, SIMV – Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation, CPAP – Constant Positive Airway Pressure, BIPAP – Biphasic Positive Airway Pressure, PCV – Pressure Controlled Ventilation, HFOV – High Frequency Oscillation Ventilation, ASV – Assisted Spontaneous Ventilation, PS - Pressure Support Ventilation)	

Таблица 9 – Особые методы респираторной терапии

<i>Метод</i>	<i>Частота применения, %</i>
Маневры рекрутмента альвеол	5,3
ИВЛ в прон-позиции	4,5
Терапия кортикостероидами	7,0
Сурфактант-терапия	0,6

Данные по используемым уровням положительного давления в конце выдоха у больных без острого респираторного дистресс-синдрома и с острым респираторным дистресс-синдромом см. на Рисунке 8 и Рисунке 9, соответственно. «Медианы параметров респираторной поддержки и 25–75 процентиля были равны: дыхательный объем 520 (400–600) мл; частота дыхания 16 (14–22) в мин; РЕЕР 5 (4–7) см вод.ст.; инспираторное давление 20 (16–24) см вод. ст.; инспираторная фракция кислорода 40(36–50)%»[198].

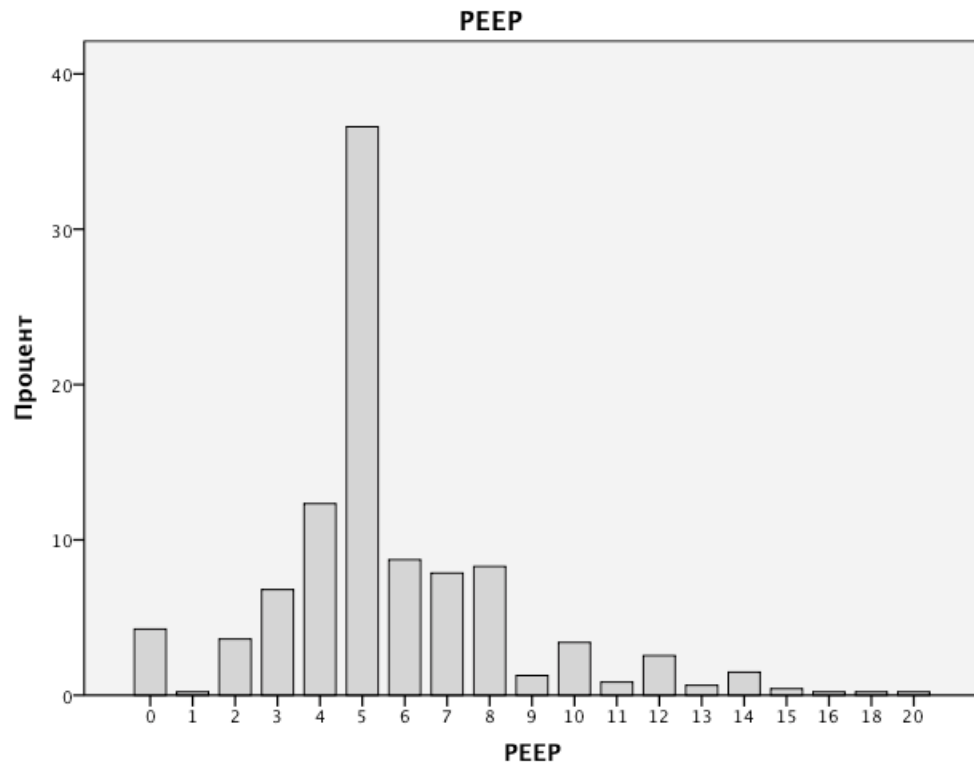


Рисунок 8 – Гистограмма распределения РЕЕР у пациентов без ОРДС
(адаптировано из [198])

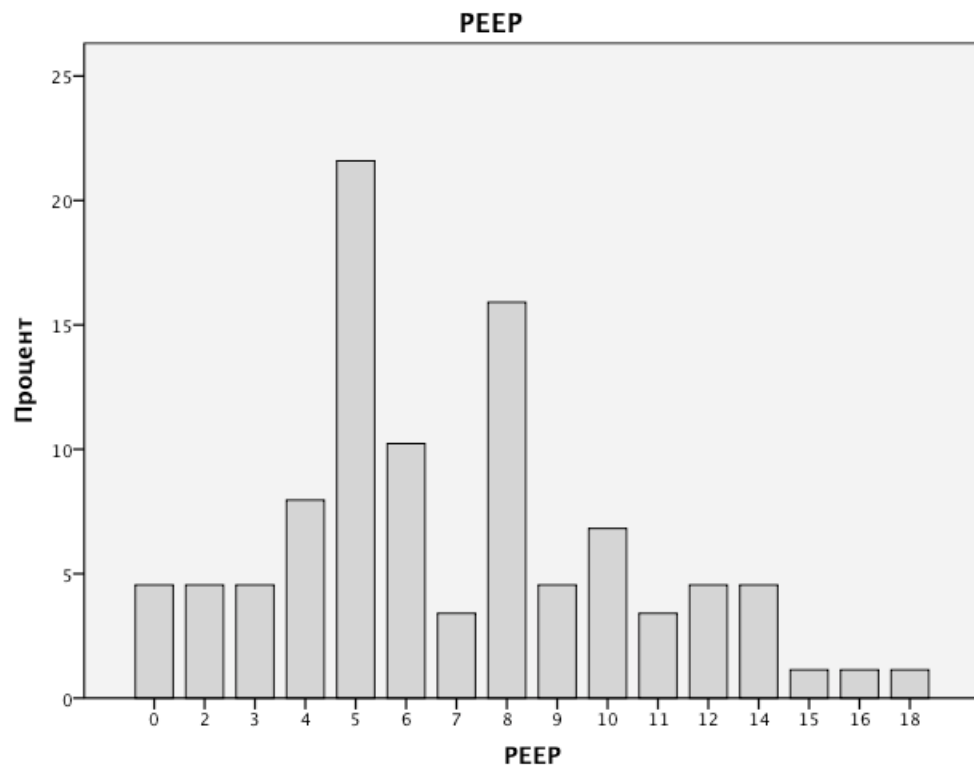


Рисунок 9 – Гистограмма распределения РЕЕР у больных с ОРДС
(адаптировано из [198])

«При этом имеющийся дыхательный объем из расчета на идеальную массу тела, в соответствии с представленными данными по росту пациентов, для лиц мужского пола был равен 8,13 (6,84–9,35) мл/кг ИМТ, для женского – 9,1 (7,6–10,9) мл/кг ИМТ, что в 1,35 раза (1,14–1,56) превышает «идеальный» дыхательный объем в 6 мл/кг ИМТ для лиц мужского пола ($n = 251$) и в 1,51 раза (1,27–1,81) – для лиц женского пола ($n = 161$)» (Д. Н. Проценко с соавт., 2012 [198]).

«Особо придать значение следует тому, что значительно превышались величины дыхательного объема у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Так, у мужчин медиана дыхательного объема была равна 8,02 мл/кг ИМТ (6,82–9,55) ($n = 46$), а у женщин – 8,8 мл/кг ИМТ (7,8–11,6) ($n = 38$)» [198]. Из указанных интерквартильных размахов следует, что у 25% мужчин ДО был больше 9,55, у 25% женщин – более 11,6. Это свидетельствует о том, что любое количество мужчин и женщин из этих 25% могли достичь и даже превзойти порог в 12 мл/кг, т.е. не просто только приближает величину ДО к повреждающему значению, но и в некоторых случаях (особенно у женщин) достигает этой величины.

В Таблице 10 продемонстрировано, что «у большинства пациентов не отмечено выраженной гипероксии, которая может иметь повреждающее влияние на легкие, вместе с тем данные демонстрируют тенденцию к гипоксии (гипервентиляции), которая может обладать целым рядом повреждающих эффектов, в том числе и на паренхиму легких» (цит. по [258], также см. [80, 131]).

Таблица 10 – Газы артериальной крови на момент регистрации параметров респираторной поддержки (медианы и 25–75 процентиля) (адаптировано из [258])

<i>Параметр</i>	<i>Значение</i>
pH	7,43 (7,34;7,49)
PaO ₂ , mmHg	77 (60,4;113)
PaCO ₂ , mmHg	36 (31;43)

«Трахеостомия выполнена 202 пациентам из 470 (42,9%), при этом преимущественным типом трахеостомии была классическая ($n = 159$), пункционная дилатационная трахеостомия выполнена только у 43 пациентов (21,2% всех трахео-

стомий). Трахеостомию выполняли в среднем на 3-и сутки. Длительность проведения респираторной поддержки составила 16 суток (5–22) ($n = 125$). При оценке сроков развития вентилятор-ассоциированной пневмонии по мнению исследователей составила 92 из 186 случаев (49,5%)» [198].

«Параметры респираторной поддержки, используемые в отделениях интенсивной терапии Российской Федерации, участвовавших в исследовании «РуВент», в целом вполне соответствуют реальной ситуации в Европе. Так, согласно исследованиям «Ventila», проведенным в 1998, 2004 и 2010 годах, дыхательный объем составил $8,9 \pm 1,9$, $7,7 \pm 1,9$ и $7,5 \pm 1,5$ мл/кг ИМТ соответственно [16–18]. Следует отметить существенные различия между результатами исследования «РуВент» по сравнению с исследованиями «Ventila». Так, в «РуВент» общая продолжительность респираторной поддержки была существенно выше 16 суток по сравнению с 3–5 сутками в исследованиях «Ventila», соответственно чаще выполняли трахеостомию и была несколько выше летальность, что, по-видимому, связано с меньшей долей плановых послеоперационных пациентов в настоящем исследовании. Особенно следует отметить разницу по частоте использования врачами неинвазивной респираторной поддержки, что может быть объяснено не только нозологической структурой острой дыхательной недостаточности, но и, вероятно, психологической и технической неготовностью врачей к использованию этой методики» [198] (Таблицы 11, 12).

Таблица 11 – Реальный дыхательный объем в Европе и России (значения представлены в виде среднего и среднеквадратического отклонения) (адаптировано из [198])

<i>Ventila, 1998</i> ($n = 5183$)	<i>Ventila 2, 2004</i> ($n = 4986$)	<i>Ventila 3, 2010</i> ($n = 8152$)	<i>РуВент, 2011</i> ($n = 470$)
$8,9 \pm 1,9$	$7,7 \pm 1,9$	$7,5 \pm 1,5$	$8,13 \pm 0,5$ – м; $9,1 \pm 2,1$ – ж.

«Результаты Национального эпидемиологического исследования применения искусственной вентиляции легких в отделениях интенсивной терапии («РуВент») показали сопоставимые данные с реальной клинической практикой в Европе [198].

Таблица 12 – Сравнительный анализ исследований «РyВент» и «Ventila» (адаптировано из [198])

	<i>Ventila, 1998</i> (<i>n</i> = 5183)	<i>Ventila 2, 2004</i> (<i>n</i> = 4986)	<i>Ventila 3, 2010</i> (<i>n</i> = 8152)	<i>РyВент 2011</i> (<i>n</i> = 470)
Трахеостомия	11 %	13 %	13 %	42,9 %
Сроки трахеостомии	12 (7,17)	11 (7,16)	10 (8,15)	3 (4,12)
Перкутанная трахеостомия	–	54 %	52 %	21,3 %
ОРДС (P/F < 200)	6 %	12 %	23,1 %	16,6 %
Длительность ИВЛ	3 (2,7)	4 (2,8)	5 (3,10)	16 (5,22) (n = 125)
Летальность	30,7	30,9	27,8*	35,1
НИВЛ	4,4 %	8,7 %	14,7 %	1 %

Глава 4. СИНДРОМ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ

У госпитализируемых в ОРИТ пациентов с тяжелой травмой потребность в ИВЛ появляется, как правило, в связи с нарастанием торако-диафрагмальной (обусловленной вызванным разными патологическими состояниями грудной клетки нарушением биомеханики дыхания) или нервно-мышечной (вызванной нарушением работы дыхательных мышц вследствие повреждения центральной или периферической нервной системы) дыхательной недостаточности. Таким образом, у пациентов с тяжелой травмой с большой долей вероятности можно вести речь о наличии внелегочных показаний к проведению ИВЛ.

Именно это и явилось причиной выделения такой подгруппы больных для оценки повреждающего действия ИВЛ на интактные легкие.

В рамках исследования второго этапа диссертационной работы сформулированы следующие задачи:

- необходимо определить риск-факторы развития острого поражения легких у пациентов с внелегочными показаниями к проведению ИВЛ, связанные с разными параметрами респираторной поддержки;
- установить вероятность наступления острого повреждения легких у пациентов с тяжелой травмой с интактными легкими;
- определить динамику содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с внелегочными показаниями к ИВЛ на его различных режимах;
- проследить взаимосвязь разных режимов респираторной поддержки с вероятностью манифестации вентилятор-ассоциированной пневмонии различной степени тяжести и вентилятор-ассоциированного системного воспалительного ответа у пациентов с внелегочными показаниями к ИВЛ;
- проследить взаимосвязь разных режимов респираторной поддержки с развитием дисфункции органов и систем организме и оценить выживаемость таких пациентов.

4.1 Результаты клинического исследования второго этапа

Сведения о возрасте вошедших в исследование больных с тяжелой травмой приведено в Таблице 13 ($n = 78$). Возраст наблюдаемых пациентов был в пределах от 18 до 70 ($33,6 \pm 12,1$) лет. Распределение общей выборки по гендерному признаку составило 61 (78,2%) мужчин и 17 (21,8%) женщин (Таблица 13).

Таблица 13 – Демографические характеристики пациентов, вошедших в исследование 2-го этапа

<i>Возраст (годы)</i>	<i>Мужчины, n (%)</i>	<i>Женщины, n (%)</i>	<i>Всего, n (%)</i>
< 20	10 (16,4)	1 (5,9)	11 (14,1)
21–30	14 (22,9)	11 (64,7)	25 (32,0)
31–40	24 (39,3)	1 (5,9)	25 (32,0)
41–50	9 (14,8)	2 (11,8)	11 (14,1)
51–60	3 (4,9)	0 (0,0)	3 (3,8)
61–70	1 (1,6)	2 (11,8)	3 (3,8)
Всего	61 (100,0)	17 (100,0)	78 (100,0)

Характер травматического поражения приведен в Таблице 14. Изолированную ЧМТ имели 27 больных (34,6%) из общего количества вошедших в исследование пациентов ($n = 78$). Большинство (59%) имели сочетанную травму ($n = 46$). Из них у 32 пациента имели сочетание тяжелой ЧМТ со скелетной травмой, а 14 – кроме тяжелой ЧМТ и скелетной травмы имели и травму органов брюшной полости. Множественную травму имели 5 больных (6,4%). Из числа пациентов с множественной травмой, включающей скелетную травму, у 2 имела место травма тазовых костей и трубчатых костей нижних конечностей. Травму костей таза и трубчатых костей верхних конечностей, а также травму костей таза и трубчатых костей обеих конечностей имели еще по одному пациенту, соответственно (Таблица 14).

Таблица 14 – Профиль травм пациентов, включенных в исследование 2-го этапа

<i>Характер травмы</i>	<i>Число пациентов, n (%)</i>
Сочетанная травма	46 (59,0)
Множественная травма	5 (6,4)
Изолированная черепно-мозговая травма	27 (34,6)
Всего	78 (100,0)

Результаты оценки по интегральной системе оценки тяжести состояния АРАСНЕ II приведены в Таблице 15. 23% вошедших в исследование пациентов имели оценку по АРАСНЕ II > 20 баллов, большинство (55,1%) – оценку в диапазоне от 16 до 20 баллов, и 21,8% – Б15 баллов, соответственно. Минимальная оценка составила 11 баллов, максимальная – 32 балла. Средний показатель составил $18,3 \pm 3,4$ балла.

Таблица 15 – Оценка вошедших в исследование пациентов по интегральной системе оценки тяжести состояния АРАСНЕ II

Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II, баллы	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
< 15	12 (19,7)	5 (29,4)	17 (21,8)
16 – 20	34 (55,7)	9 (52,9)	43 (55,1)
>20	15 (24,6)	3 (17,6)	18 (23,0)
Всего	61 (100,0)	17 (100,0)	78 (100,0)

Вошедшие в исследование второго этапа пациенты были распределены на две равные группы (Рисунок 10). Группе 1 (39 пациентов) респираторная поддержка выполнялась в традиционном режиме, группе 2 (39 пациентов) – в протективном режиме



Рисунок 10 – . Распределение по группам сравнения

В Таблице 16 отражена общая характеристика и тяжесть состояния пострадавших, определенная при поступлении в ОРИТ. В ходе проверки статистических гипотез на достоверность межгруппового различия указанных параметров не было получено статистически значимого различия ни по одному из них, что указывает на однородность сравниваемых групп.

Таблица 16 – Сопоставление сравниваемых групп: демонстрируется однородность показателей по ключевым характеристикам

Показатели	I группа «Традиционная» ИВЛ	II группа «Протективная» ИВЛ
Число больных, n (%)	39 (50)	39 (50)
Мужчины/Женщины, n(%)	29/10 (74,3/25,6)	32/7 (82,1/17,9)
Возраст, годы (M±m)	33,5±12,1	33,2±11,7
APACHE II, баллы* (M±m)	18,8±3,1	17,9±5,3
SOFA, баллы* (M±m)	5,4±1,2	5,0±2,0
Шкала ком Глазго, баллы*(M±m)	6,7±2,3	7,3±2,9
Дыхательный объем,мл (M±m)	798±74	439±35
Примечание: * – данные при поступлении		

4.2. Вероятность наступления и риск-факторы развития повреждения интактных легких при искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелой травмой

Для того, чтобы выявить клиническую значимость биофизической травмы (механических факторов повреждения легких), проанализировали изменение биомеханики дыхания при использовании разных параметров респираторной поддержки.

В первой группе (респираторная поддержка в виде управляемой вентиляции в традиционном режиме) средний дыхательный объем не выходил за рамки $703,6 \pm 75,0 - 798,57 \pm 74,0$ мл/кг ИМТ, соответственно (т. е. не снижался < 700 мл/кг ИМТ). ДО уменьшали начиная с 16-го дня, когда после стабилизации состояния респираторную поддержку выполняли в режиме CPAP + PS (Рисунок 11).

ДО рассчитывали как среднее значение индивидуально для каждого больного за каждые сутки респираторной поддержки. При этом ПДКВ в этой группе больных во время всего периода осуществления ИВЛ не ставилось больше 5 см водного столба.

Во второй группе пациентов (респираторная поддержка в протективном режиме) средний дыхательный объем не выходил за рамки $439,0 \pm 53,0 - 450,0 \pm 45,0$ мл/кг ИМТ. ПДКВ с самого начала проведения ИВЛ и во весь дальнейший период использования сохранялось на 10,0 см вод. ст. Когда наступала нормализация состояния и необходимость в ИВЛ исчезала, его постепенно снижали. Таким образом средний дыхательный объем у пациентов из данной группы как при выполнении респираторной поддержки в управляемом режиме примерно соответствовал таковому в режиме CPAP + PS (см. Рисунок 11).

Важно отметить, что в ходе оценки изменений пикового давления вдоха (англ. peak inspiratory pressure, PIP) в зависимости от суток управляемой ИВЛ, мы получили результаты, позволяющие утверждать, что средние значения PIP в I группе пациентов статистически значимо выше таковых в группе II (Рисунок 12).

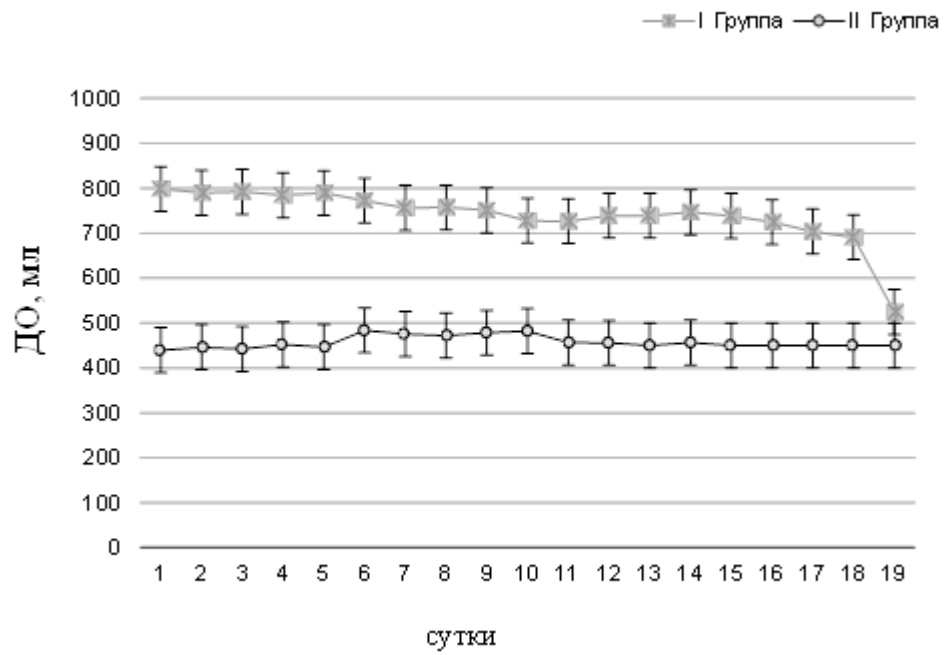


Рисунок 11 – Динамика среднего значения ДО в зависимости от суток управляемой ИВЛ в сравниваемых группах

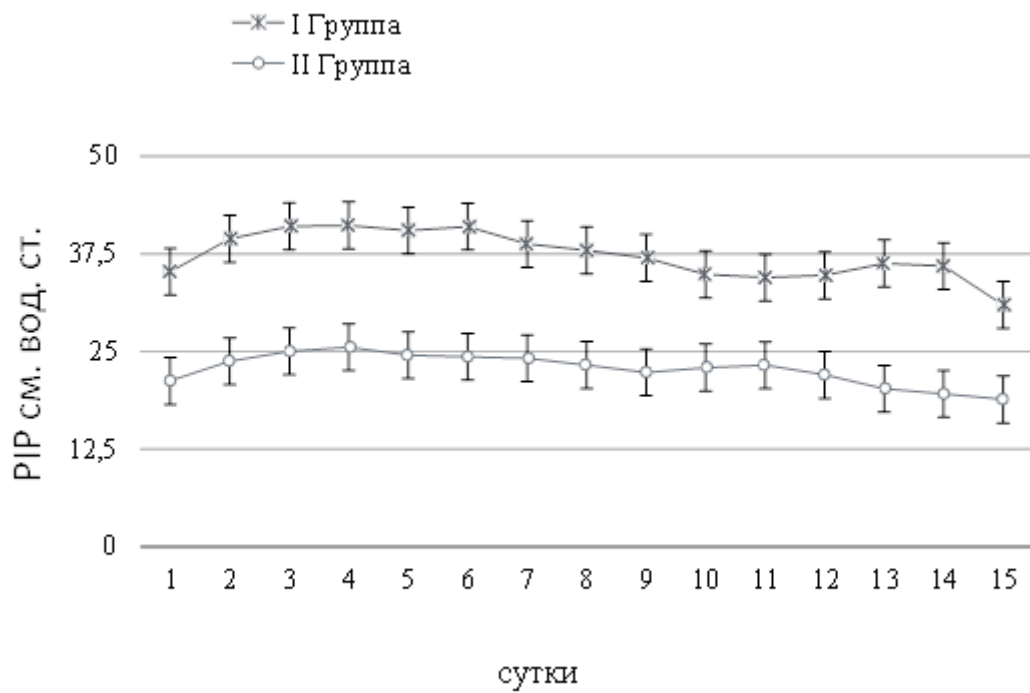


Рисунок 12 – Динамика среднего значения РІР в зависимости от суток управляемой ИВЛ в сравниваемых группах

Проверка статистической гипотезы о достоверности различия средних проводилась с помощью одномерного дисперсионного анализа (ANOVA).

Пиковое давление вдоха

Следует отметить, что в течение наблюдения за управляемой респираторной поддержкой больных, которым она выполнялась в традиционном режиме (первая группа), пиковое давление вдоха не вполне соответствовало «концепции –безопасной» искусственной вентиляции легких» при остром респираторном дистресс-синдроме (предельно допустимое значение – 35 сантиметров водного столба): либо приближалось к предельно допустимому значению, либо превышало его, составляя на третий день пребывания в ОРИТ $41,02 \pm 3,2$; на четвертый – $41,15 \pm 3,5$; на пятый – $40,48 \pm 3,1$ и на шестой – $38,75 \pm 3,9$ см водного столба, соответственно. Это были максимальные показатели пикового давления вдоха, в другие дни значения были ниже. У всех 100% больных группы «традиционной ИВЛ» пиковое давление вдоха составило меньше 50 сантиметров водного столба, что для выполнения ИВЛ больным с интактными легкими является приемлемым.

У больных второй группы (протективный режим ИВЛ) пиковое давление вдоха наиболее высоким также фиксировалось в период с третьего по шестой день после поступления в ОРИТ и старта респираторной поддержки. При этом ни у одного пациента пиковое давление вдоха не превысил 26 см водного столба в течение всего периода наблюдений.

Пневмоторакс

В группе пациентов с ИВЛ в традиционном режиме пневмоторакс, который расценивался в качестве баротравмы, имел место у четырех больных (левосторонний пневмоторакс – 1, правосторонний пневмоторакс – 2, двусторонний пневмоторакс – 1 больной). Указанное осложнение идентифицировали в период с пятого по десятый день пребывания в ОРИТ на ИВЛ. Лечение осуществляли методом плеврального дренажа с последующей аспирацией. В течение следующих пяти-восьми дней у всех четырех пациентов проявления пневмоторакса нивелировались. После этого данным пациентам выполняли ИВЛ с положительным давлением конца выдоха от 6 до 8 см. водного столба и дыхательным объемом 6 мл/кг идеальной массы тела. У тех пациентов, которым респираторная поддержка выполнялась с использованием малого дыхательного объема, развитие данного

осложнения отмечено не было.

Податливость респираторной системы

В группе пациентов, получающих традиционную ИВЛ, профиль показателя податливости респираторной системы P_{plat} («давление плато») не превышал предельно допустимый уровень (30 см водного столба) и коррелировал с показателями пикового давления вдоха и так же увеличивался в период с третьего по шестой день пребывания пациента с тяжелой травмой на ИВЛ (Рисунок 13). В частности, показатели P_{plat} у пациентов этой группы составили на третий день $27,4 \pm 3,4$ см водного столба; на четвертый день $27,6 \pm 3,95$ см водного столба; на пятый день $27,8 \pm 4,2$ см водного столба и на шестой день пребывания на ИВЛ $27,3 \pm 3,1$ см водного столба, соответственно. В группе пациентов, получающих ИВЛ в протективном режиме, давление плато не превышало 18 см водного столба в течение периода наблюдения. Таким образом, течение всей респираторной поддержки с использованием управляемой искусственной вентиляции легких наблюдались статистически достоверные различия между показателями P_{plat} у больных из группы с традиционным режимом ИВЛ и пациентов из группы с протективным режимом (см. Рисунок 13).

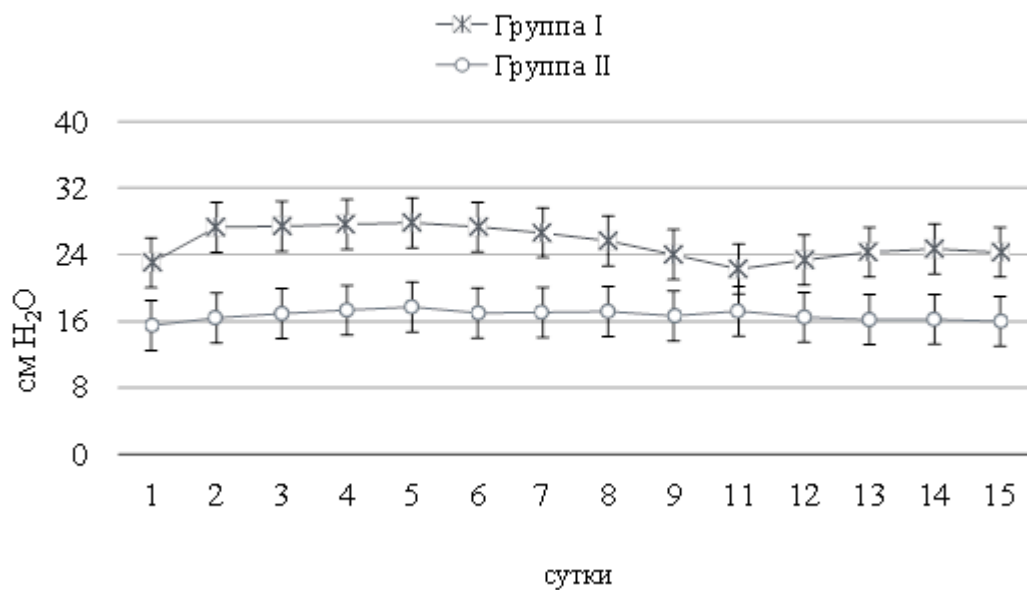


Рисунок 13 – Оценка давления плато: давление плато статистически достоверно выше у пациентов группы 1 в сравнении с пациентами группы 2

Можно заключить, что зафиксированное в ходе исследования второго этапа

статистически значимое увеличение средних значений «давления плато» в группе пациентов с тяжелой травмой, получающих респираторную поддержку с традиционной ИВЛ по сравнению с группой больных, получающих ее с ИВЛ в протективном режиме, свидетельствует в пользу того, что большой дыхательный объем может инициировать волюмотравму, поскольку приводит к чрезмерному растяжению альвеол.

Торакопульмональная податливость

В группе пациентов с тяжелой травмой, получавших респираторную поддержку в традиционном режиме искусственной вентиляции легких, значение Cstat составило 50 мл/см водного столба и выше, т. е. не превысило предельно допустимых значений. Однако в период со второго по восьмой день данный показатель был статистически значимо меньше, чем у пациентов из группы получавших ИВЛ в протективном режиме, что может характеризовать наличие и выраженность повреждения ателектазированных структур и волюмотравмы у больных из группы 1.

Различия в сопротивлении дыхательных путей между пациентами из первой группы и второй группы не достигли статистической значимости.

Получается, что в группе больных, которым проводили вентиляцию в «традиционном» режиме, имела место баротравма, которая проявилась в 4 из 39 случаев пневмотораксом (10,2%).

4.3 Анализ частоты и выраженности повреждения респираторной системы у пациентов с тяжелой травмой на искусственной вентиляции легких в традиционном и протективном режимах

В обеих группах индекс оксигенации понижался на второй-третий день нахождения пациентов на ИВЛ, выходя на плато к четвертым суткам и далее показывая интермиттирующую положительную динамику у пациентов первой группы (Рисунок 14). У пациентов из группы 2 снижение имело место до седьмого дня, после чего оно сменялось плавным ростом, и после пика на 14-й день – повторное снижение, продолжающееся до конца наблюдения. Однако, снижение индекса оксигенации в данной группе хотя и было немного более коротким, но

существенно более выраженным, чем у пациентов группы сравнения. Так, у больных с тяжелой травмой, получавших респираторную поддержку с ИВЛ в традиционном режиме респираторный индекс был статистически значимо ниже, чем у больных из группы на ИВЛ в протективном режиме, в период со второго по шестой и с двенадцатого по шестнадцатый день наблюдений. Такая динамика показателей демонстрирует повышение альвеолярного давления, уменьшение податливости, что указывает на негативное воздействие на респираторные органы пациентов с интактными легкими искусственной вентиляции легких в традиционном режиме.

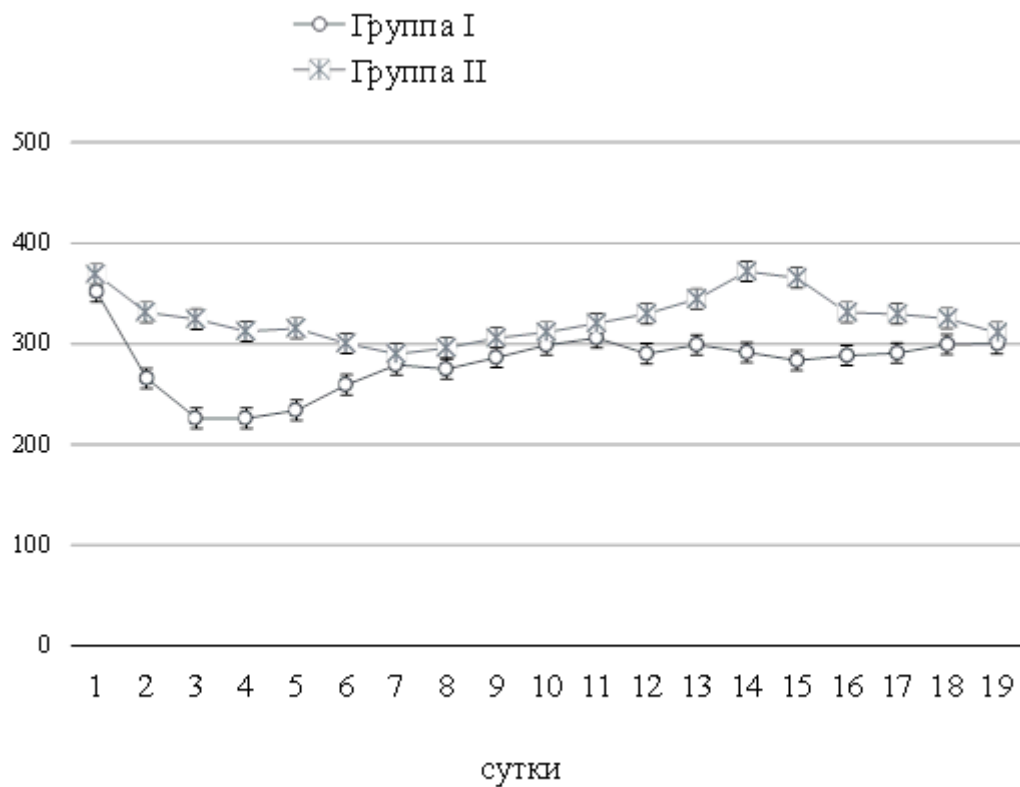


Рисунок 14 – Динамика изменения индекса оксигенации ($\text{раO}_2/\text{FiO}_2$) в группах

В Таблице 17 приводятся данные по частоте и тяжести повреждения респираторных органов у объединенной когорты пациентов с тяжелой травмой на традиционном и протективном режимах в период до седьмого дня после травмы включительно. По результатам была обнаружена тенденция к прогрессивному увеличению общего количества пациентов с острым повреждением легких (если в первый день острое повреждение легких имело место у 12 пациентов из 78, то на

7-й день – уже у 63 пациентов из 75), а также увеличению доли пациентов с тяжелым острым повреждением легких на второй–пятый день включительно. В частности, тяжелого острого повреждения легких на первый день не было зафиксировано ни у одного пациента (100% случаев острого повреждения легких были отнесены к средней степени тяжести), тогда как на второй–пятый день пациентов с тяжелым острым повреждением легких было четверо. На седьмой день у всех оставшихся в исследовании больных снова имело место острое повреждение легких средней степени тяжести. Основываясь на установленном профиле, можно выдвинуть гипотезу, что продемонстрированное увеличение доли пациентов с дыхательной недостаточностью к седьмому дню связано с двумя факторами – как с собственно неспецифическим повреждением респираторных органов, так и в развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии (Таблица 17).

Таблица 17 – Частота и тяжесть повреждения легких в ранний посттравматический период

Сутки	Количество выживших больных, n (%)	Кол-во больных с ОПЛ средней степени тяжести (LIS < 2,5 баллов), n (%)	Кол-во больных с тяжелым ОПЛ (LIS ≥ 2,5 баллов), n (%)	Всего больных с ОПЛ, n (%)
1	78 (100,0)	12 (15,4)	0 (0,0)	12 (15,4)
2	78 (100,0)	38 (48,7)	4 (5,1)	42 (53,8)
3	78 (100,0)	39 (50,0)	4 (5,1)	43 (55,1)
5	76 (97,4)	52 (68,4)	4 (5,3)	56 (73,7)
7	75 (96,2)	63 (84,0)	0 (0,0)	63 (84,0)

В Таблице 18 приведены результаты оценки частоты развития ОПЛ на третий день в зависимости от показателей балльной оценки по шкале АРАСНЕ II на первый день. наличие взаимосвязи оценивалось методом кросстабуляции с ис-

пользованием критерия хи-квадрат (χ^2) и выявления корреляционной связи между данными показателями.

Таблица 18 – Результаты оценки частоты развития ОПЛ на третий день в зависимости от показателей балльной оценки по шкале АРАСНЕ II на первый день.

АРАСНЕ, баллы	Всего больных, n	Больных с ОПЛ, n (%)
≤ 15	17 (21,8)	12 (27,9)
16-20	43 (55,1)	24 (55,8)
> 20	18 (23,1)	7 (16,3)
Всего	78 (100,0)	43 (100,0)
Примечание: $\chi^2 = 1,90$ df = 2 p = 0,39		

Связь исходной тяжести состояния по АРАСНЕ и частоты развития повреждения легких на данной выборке статистически незначима. Можно говорить лишь о тенденции к более частому проявлению повреждения легких у пострадавших с более низкими оценками тяжести исходного состояния по АРАСНЕ. Из когорты пациентов с оценкой по АРАСНЕ II ≤ 15 (17 больных) ОПЛ имели 12 пациентов (70,59%), в то время как из числа набравших > 20 баллов по АРАСНЕ II (18 человек) – только 7 (38,89%). Хотя разница между этими значениями немногим менее чем в два раза, вследствие малой выборки она не достигла статистической достоверности. Поэтому для уточнения обнаруженной тенденции необходимы более масштабные исследования на большей выборке больных. Интервал значений АРАСНЕ от 16 до 20 баллов включительно неинформативен в отношении частоты развития ОПЛ.

При сравнении частоты развития ОПЛ в группе I и II в период с 1 по 7 сутки мы определили, что у больных, которым выполняли ИВЛ обычным способом (группа 1) отмечалось достоверно более высокая доля пациентов с ОПЛ, чем в группе пациентов, получавших респираторную поддержку с ИВЛ в протективном режиме

(группа 2). Помимо почти двукратной разницы в развитии ОПЛ у четырех больных с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном режиме было зафиксировано наличие острого респираторного дистресс-синдрома в период со второго по пятый день нахождения в ОРИТ на ИВЛ (Таблица 19). В группе 2 не было ни одного такого случая, вентиляцию проводили в «традиционном» режиме, повреждение легких прогрессировало примерно в 2 раза чаще. Помимо прочего, в группе I в период с 2 по 5 сутки у 4 пациентов развилось тяжелое повреждение легких (ОРДС), что не было замечено в группе с «протективным» режимом ИВЛ (Таблица 19).

Таблица 19 – Сравнение доли пациентов с острым повреждением в группах пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах.

Сутки	Группа I			Группа II			p
	Всего выживших больных , n	Больных с ОПЛ средней тяжести, n (%)	Всего больных с ОПЛ, n (%)	Всего выживших больных, n	Больных с ОПЛ средней тяжести, n (%)	Всего больных с ОПЛ, n (%)	
1	39	12 (30,8)	12 (30,8)	39	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0.0001
2	39	26 (66,7)	30 (76,9)	39	12 (30,8)	12 (30,8)	< 0.0001
3	39	31 (79,5)	35 (89,7)	39	18 (46,1)	18 (46,1)	< 0.0001
5	37	33 (89,2)	37 (100,0)	39	19 (48,7)	19 (48,7)	< 0.0001
7	37	37 (100,0)	37 (100,0)	38	26 (68,4)	26 (68,4)	< 0.0001

На Рисунке 15 представлены результаты сравнения средних значений оценки тяжести повреждения легких у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах по шкале LIS. На 1-е сутки статистически значимых различий между группами 1 и 2 зафиксировано не было, однако в группе 1 данный показатель составил $0,09 \pm 0,05$ баллов, а в группе

2 – нулевому значению. Это свидетельствует о начале развития острого повреждения легких у пациентов первой группы в день начала респираторной поддержки, в то время как у пациентов второй группы этого не происходит. Далее начиная со второго дня и до конца периода наблюдения различия между группами становятся статистически значимыми.

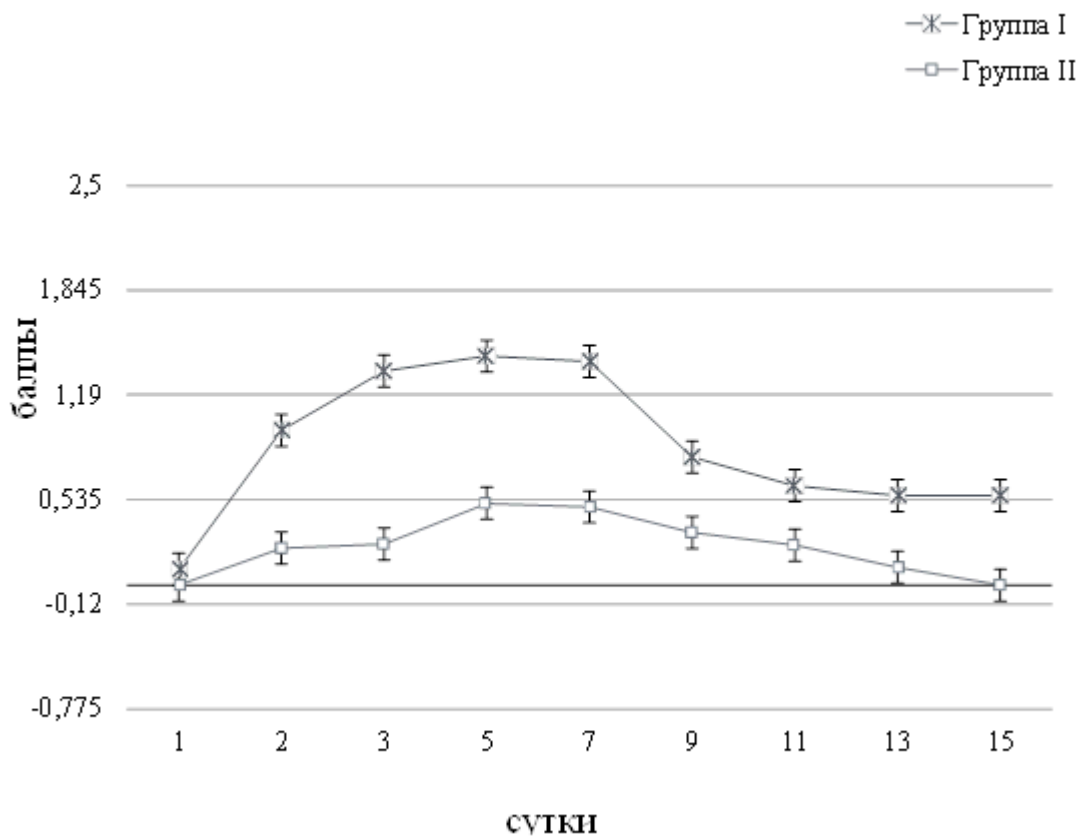


Рисунок 15 – Оценка повреждения легких по шкале LIS

Для сравнения тяжести повреждения легких между группами I и II в период со 2-х по 15-е сутки применялся дисперсионный анализ, результаты которого показали достоверно более значимое повреждение, имеющее место у пациентов группы 1 по сравнению с пациентами из группы 2. Вместе с этим ни на одном временном отрезке балльная оценка по LIS у пациентов с тяжелой травмой, получавших ИВЛ в традиционном режиме, не превысила порогового значения в 2,5 балла, что характеризует повреждение легких средней степени тяжести, а у пациентов на ИВЛ в протективном режиме – 0,5 балла.

Всех больных, принявших участие в данном исследовании, стратифицировали по возрасту (Таблица 20). Больше всего пациентов имело возраст от 21 до 30

и от 31 до 40 лет (по 25 пациентов, соответственно). По 11 пациентов имели возраст меньше 20 лет и от 41 до 50 лет, и по 3 пациента входили в число пациентов с возрастом от 51 до 60 и от 61 до 70 лет, соответственно.

Таблица 20 – Частота развития повреждения легких по возрастным группам

Возрастная группа, годы	Общее число больных, (n)	Число больных с ОПЛ в I группе, (n)	Число больных с ОПЛ во II группе, (n)	Всего	
				Число больных с ОПЛ, (n)	Частота ОПЛ, (%)
До 20	11	1	4	5	45,4
21-30	25	14	4	18	72,0
31-40	25	9	4	13	52,0
41-50	11	6	0	6	54,5
51-60	3	3	0	3	100
61-70	3	2	0	2	66,6
Всего	78	35	12	47	60,2%

Провести статистический анализ данных и сделать значимые заключения по его результатам при таком объеме выборки не представляется возможным.

В Таблице 21 представлены результаты оценки частоты развития острого повреждения легких у мужчин (61 из 78) и женщин (17 из 78) с тяжелой травмой. Оценку выполняли на третий день пребывания в ОРИТ на ИВЛ.

Вероятность развития острого повреждения легких выше у лиц женского пола (Таблица 21). Это может быть связано с морфогенетическим профилем матрицы респираторных органов, характеризующимся генетически-опосредованным полиморфизмом сурфактантного белка В и модификацией стимулирующего ангиогенез фактора роста ангиопоэтина 2 [255].

Таблица 21 – Вероятность развития острого повреждения легких у мужчин и женщин на третий день пребывания в ОРИТ на ИВЛ

Пол	Общее число больных, n (%)	I Группа		II Группа		Всего больных с ОПЛ в группах n, (%)
		Всего больных n, (%)	Число больных с ОПЛ n, (%)	Всего больных, (%)	Число больных с ОПЛ n, (%)	
Мужской	61 (78,2%)	29 (74,4%)	25 (86,2%)	32 (82,0%)	5 (15,6%)	30 (49,2%)
Женский	17 (21,8%)	10 (25,6%)	10 (100%)	7 (18,0%)	3 (42,8%)	13 (76,5%)
Всего	78	39	35	39	8	43
p			0,221		0,111	0,047

В частности, несмотря на то, что различия частот по гендерному признаку не были статистически значимы как в группе 2, так и в группе 2, в общей выборке частота в группе мужчин имела статистически значимое различие с таковой в группе женщин ($p = 0,047$) на принятом уровне значимости. Невозможность достижения статистической значимости различия частот в группах женщин и мужчин по отдельности может быть обусловлена недостаточными объемами выборок в этих группах.

4.4 Риск развития острого повреждения легких у пациентов с тяжелой травмой на искусственной вентиляции легких

Результаты расчета отношения шансов (ОШ, англ. odds ratio, OR) развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с тяжелой травмой приведены в Таблице 22. Дополнительно можно пояснить, что у пациентов, получавших респираторную поддержку в традиционном режиме (группа 1), относительный риск (англ. relative risk, RR) развития острого повреждения респираторных

органов является наиболее высоким. При этом риск развития острого респираторного дистресс-синдрома среди больных данной группы является меньшим, несмотря на наличие у четырех больных группы балльной оценки по LIS $> 2,5$, что указывает на повреждение легких тяжелой степени. Кроме этого, значительный риск манифестации острого поражения легких установлен в женской популяции (см. Таблицу 22). Было установлено, что основным фактором, способствующим повышению вероятности развития и тяжести острого повреждения легких у участвующих в исследовании больных, является ИВЛ с большим дыхательным объемом и невысоким положительным давлением конца выдоха.

Таблица 22 – Отношение шансов (ОШ) развития ОРДС у пациентов с тяжелой травмой

Параметры	ОШ	95% ДИ	p
«Традиционный» режим ИВЛ для ОПЛ ($paO_2/FiO_2 < 300$)	4,375	2,337 – 8,189	0,0001
«Традиционный» режим ИВЛ для ОРДС ($paO_2/FiO_2 < 200$)	0,897	0,807 - 0,998	0,03
Женский пол	3,358	0,984 – 11,466	0,04

4.5 Оценка содержания в бронхоальвеолярном лаваже цитокинов – маркеров биотравмы

На Рисунке 16 представлены результаты определения в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) цитокинов, являющихся «медиаторами воспаления» интерлейкина-1-бета, интерлейкина 4, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа.

В группе 1 содержание фактора некроза опухоли альфа в бронхоальвеолярном лаваже на первые сутки нахождения в ОРИТ было значимо более высоким, нежели чем в группе сравнения. Максимум роста концентрации данного медиатора воспаления приходится на третий день, когда она достигает максимальных значений в $542,7 \pm 44,8$ пг/мл. Это коррелирует со временем наиболее вероятной манифестации

острого повреждения легких. К девятому дню содержание фактора некроза опухоли альфа в БАЛ снижалось, становясь близким референсным значениям.

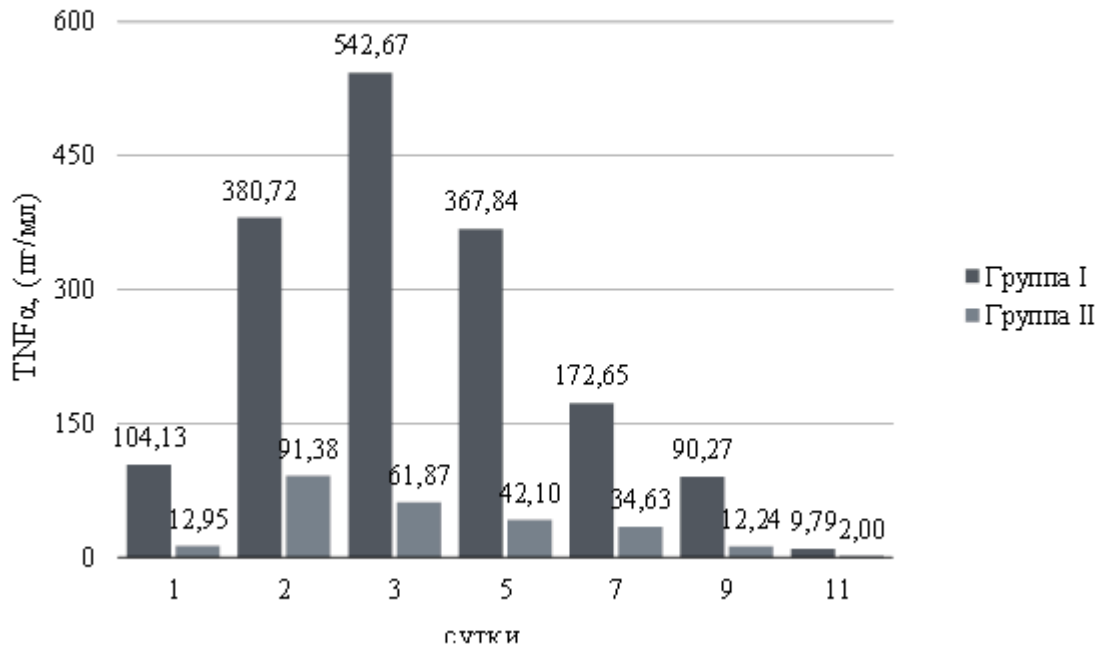


Рисунок 16 – Результаты определения фактора некроза опухоли альфа у бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах

В группе пациентов с тяжелой травмой, получающих респираторную поддержку в протективном режиме, максимальное содержание фактора некроза опухоли альфа в бронхоальвеолярном лаваже фиксировалось на второй день пребывания больного на искусственной вентиляции легких (Рисунок 16), во II группе концентрация TNFα до самых высоких показателей доходила на 2 сутки от начала осуществления ИВЛ и в течение всего периода ИВЛ не становилась выше 92 пг/мл.

Рисунок 17 демонстрирует результаты определения интерлейкина-1 бета в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов групп сравнения. У пациентов с тяжелой травмой, получающих респираторную поддержку в традиционном режиме (группа 1) содержание данного провоспалительного медиатора было статистически значимо более высоким, нежели у пациентов, получающих респираторную поддержку в протективном режиме, в течение всего срока наблюдения. Максимум содержания интерлейкина-1 бета в БАЛ совпадал по времени с максимальной ве-

роятностью развития острого повреждения респираторных органов.

Феномен сохранения высоких концентраций интерлейкина-1 бета в БАЛ в течение всего срока наблюдения, достоверно превышая референсные значения, может указывать на сохраняющемся на поздних сроках респираторной поддержки негативного воздействия на легкие, обуславливающего продолжающееся их повреждение. С позиций патофизиологии это может объясняться прямым вовлечением интерлейкина-1 бета в процесс повреждения клеточных оболочек эндотелия микрососудов и альвеоцитов.

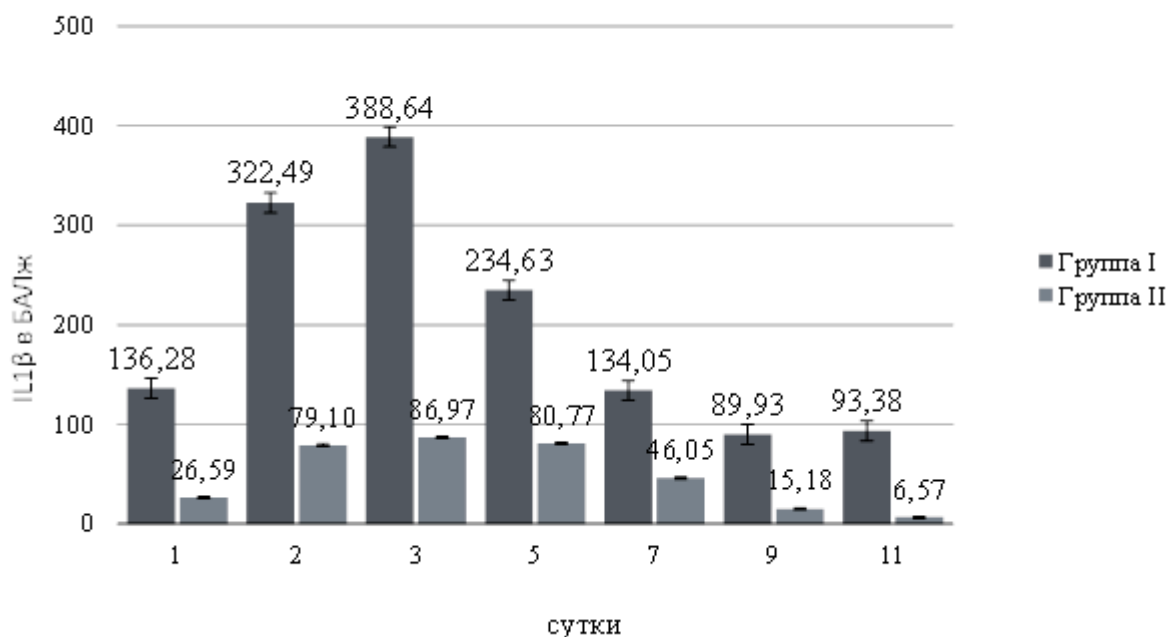


Рисунок 17 – Результаты определения интерлейкина-1-бета у бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах

На Рисунке 18 представлены результаты определения интерлейкина 4 у бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах. Следует отметить более высокие концентрации данного цитокина в Группе 1. Однако статистической достоверности различия среднего значения этого показателя между группами сравнения на данной выборке получено не было (Рисунок 19).

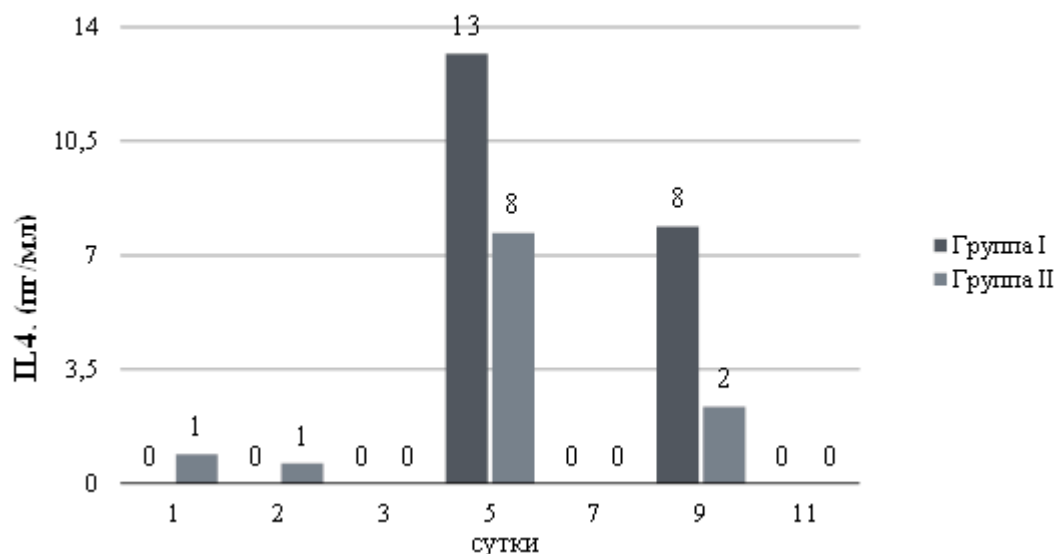


Рисунок 18 – Результаты определения интерлейкина 4 у бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах

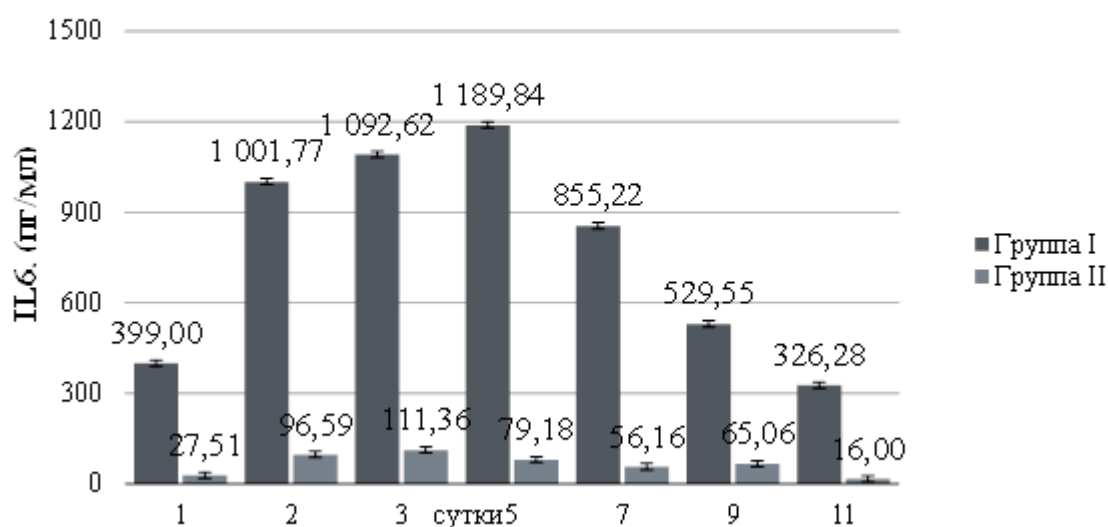


Рисунок 19 – Результаты определения интерлейкина 6 у бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах

Результаты определения интерлейкина 6 у бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах продемонстрированы на Рисунке 19. Обращает внимание сохраняющаяся в течение всего времени наблюдения статистическая значимость различий между группами сравнения. Также фиксируются высокие значения в

Группе 1 с максимумом на второй–пятый день Нахождения на респираторной поддержке. Оба фактора указывают на вовлеченность интерлейкина 6 в каскад патологических взаимодействий, ведущих к манифестации острого повреждения легких, у пациентов первой группы.

Поиск корреляционной связи между содержанием цитокинов в БАЛ и развитием острого повреждения легких у пациентов с тяжелой травмой выполняли попарно. Значения коэффициента корреляции Пирсона указывают на существование сильных и средней силы корреляционных связей между повышением содержания интерлейкина 1-бета, интерлейкина 6, и фактора некроза опухоли альфа в БАЛ и развитием острого повреждения респираторных органов (Таблица 23).

Таблица 23 – Результаты поиска корреляционной связи между содержанием цитокинов в БАЛ и развитием острого повреждения легких у пациентов с тяжелой травмой

Увеличение концентрации медиаторов	Коэффициент корреляции Пирсона, r^*	Оценка степени корреляционной связи	P
IL6	0,68	Сильная	0,0001
TNF α	0,65	сильная	0,0001
IL1 β	0,44	Средняя	0,0001

4.6 Органная дисфункция у пациентов с тяжелой травмой на искусственной вентиляции легких в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах

Оценить органную дисфункцию в группах нам помогала интегральная шкала динамической оценки органной недостаточности – SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Для расчета нами были выбраны и зафиксированы наихудшие показатели за сутки в группах наблюдаемых.

Оценка по интегральной шкале динамической оценки органной недостаточности – (англ. Sequential organ failure assessment, SOFA) приведена на Рисунке 20.

Видно, что со второго по пятый дни пребывания в ОРИТ на ИМТ пациенты, находящиеся на респираторной поддержке в традиционном режиме (группа 1), набрали статистически значимо больше баллов по SOFA, нежели больные на ИВЛ в протективном режиме из группы сравнения. Это коррелирует (коэффициент корреляции Пирсона равен 0,4; $p = 0,001$) с развитием острого повреждения легких (дыхательной недостаточностью и уменьшением респираторного индекса PaO_2 / FiO_2) в этот период у пациентов, получающих респираторную поддержку в традиционном режиме

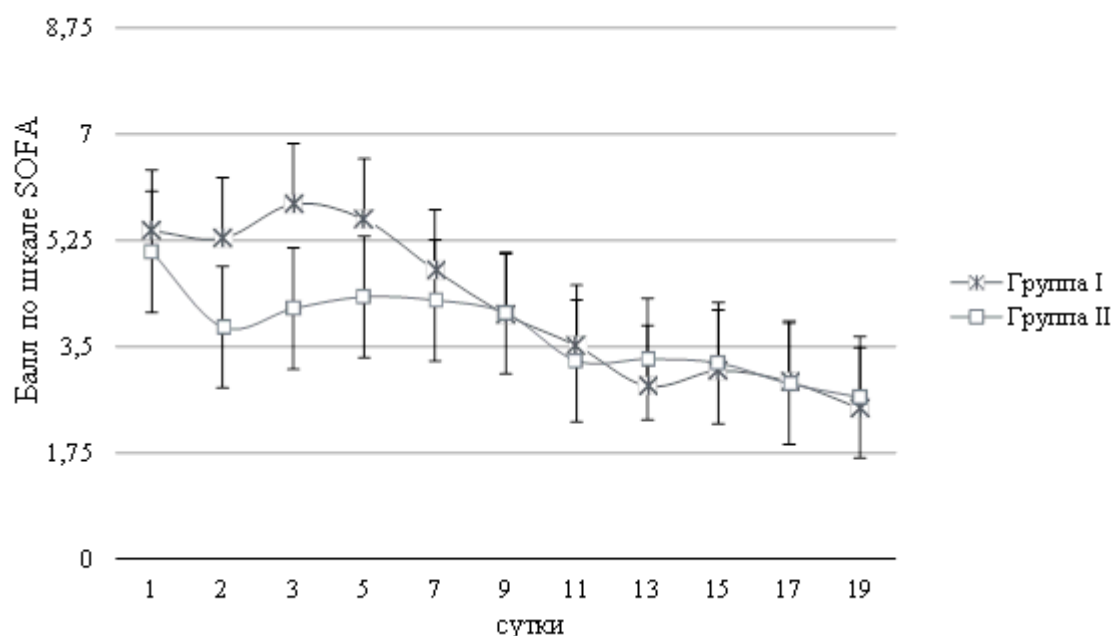


Рисунок 20 – Оценка органной дисфункции по шкале SOFA

4.7 Анализ показателей кислотно-основного состояния в группах с различными параметрами искусственной вентиляции легких

Так как в разных группах наблюдаемых использовались различные дыхательные объемы, что могло привести как к гипо-, так и к гипервентиляции, а это в свою очередь могло негативно сказаться на пациентах в критическом состоянии, особенно на тех, у кого отек головного мозга, необходимо было оценить в артериальной крови pH и парциальное давление углекислого газа. Результаты приведены на Рисунке 21. В течение периода наблюдения статистически значимых различий между пациентами с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режиме зафиксировано не было. Как у больных из груп-

пы 1, так и из группы 2 на первый день госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии имели место сниженные показатели pH и парциального давления углекислого газа, что говорит о наличии сопутствующего травматическому шоку метаболического ацидоза. Со второго по пятнадцатый день динамическое определение уровня pH крови показывало сохранение данного показателя кислотности в диапазоне 7,36–7,45 (см. Рисунок 21).

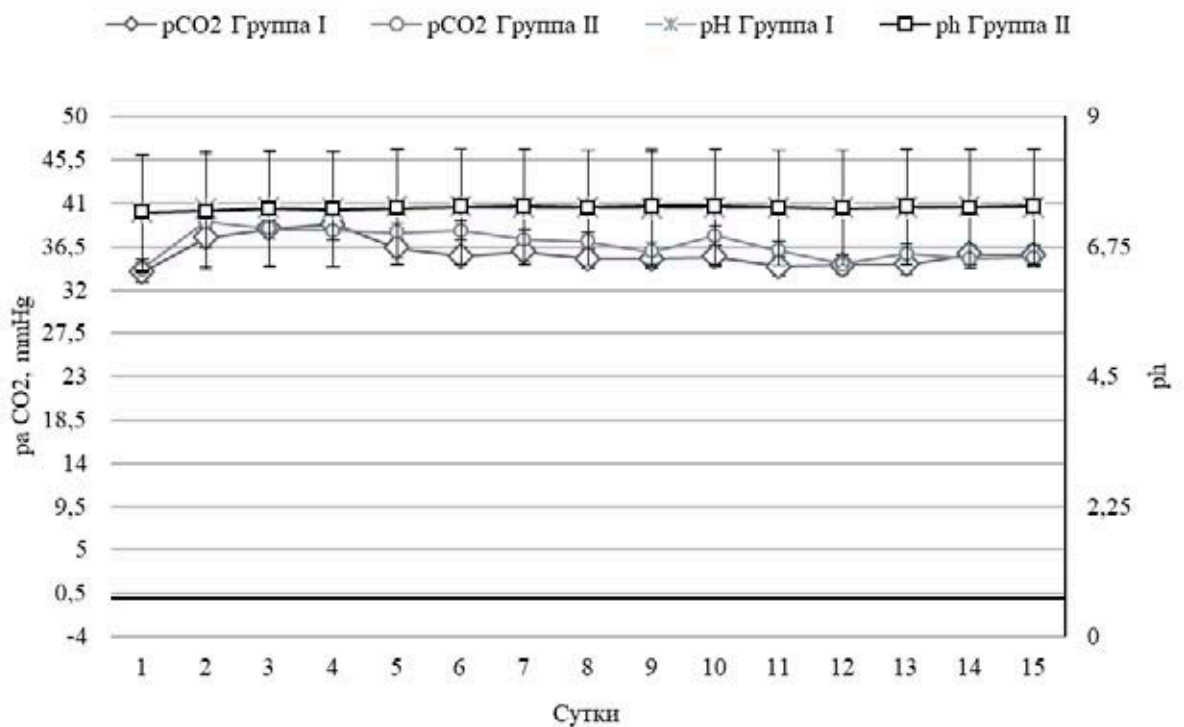


Рисунок 21 – Результаты определения pH и парциального давления углекислого газа в артериальной крови пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах

Также оценили содержание гидрокарбонат-иона в артериальной крови пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах. Оказалось, что показатель < 21 мэкв/л, зафиксированный в первый день пребывания в ОРИТ, ассоциирован с травматическим шоком. Снижение концентрации оснований в артериальной крови корректировали путем гипervентиляции.

Таким образом, увеличение количества вдохов (без использования режима инверсии вдоха к выдоху) помогает справиться с возможной сниженной относительно метаболических потребностей пациента вентиляцией. В целом не установ-

лено, что есть негативное влияние на показатели кислотно-щелочного состояния режимов ИВЛ с малым дыхательным объемом (от 5 до 6 мл/кг идеальной массы тела) в группах сравнения.

4.8 Анализ гемодинамики и функции мочеотделения у пациентов с тяжелой травмой на искусственной вентиляции легких в традиционном и протективном режиме

У пациентов первой и второй группы в течение всего срока исследования статистически значимых различий в профиле гемодинамики и применяемых для ее контроля лекарственных средств не установлено. Как показано в Таблице 24, необходимость в адреномиметиках для контроля артериального давления была у 23 больных из Группы 1 и у 25 пациентов из Группы 2. Около половины пациентов вели на фенилэфрине в/в длительно, а больным с развившейся тяжелой недостаточностью сердечно-сосудистой системы и отеком ЦНС дополнительно к фенилэфрину вводили дофамин.

Профиль мочеотделения у пациентов сравниваемых групп также статистически значимо не различался. Также в Группе 1 и Группе 2 были сопоставимыми сывороточное содержание азота мочевины и креатинина. Следует отметить, что только у одного пациента из 78 имела место ОПН, которая потребовала применения ЗПТ.

Таблица 24. Профиль использования адреномиметиков и катехоламинов у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах

<i>Препараты</i>	<i>Число больных, которым проводили инфузию адреномиметиков</i>		<i>P</i>
	<i>I группа, n (%)</i>	<i>II группа, n (%)</i>	
Фенилэфрин	19 (48,7)	22 (56,4)	0,50
Фенилэфрин + Дофамин	7 (18,4)	6 (15,8)	0,76
Дофамин	4 (10,2)	3 (7,6)	0,67
Всего	23 (59,0)	25 (64,1)	0,65

Резюмируя, следует отметить, что оценка дисфункции органов и систем указывает в пользу положения об отсутствии значимого влияния ИВЛ как в про-

тективном, так и в традиционном режиме на их функцию. Однако, «в качестве исключения, которое подтверждает правило» – результаты дают основание полагать, что ИВЛ в традиционном режиме может быть ассоциировано с усугублением дыхательной недостаточности, которая увеличивает риск развития отека ЦНС.

4.9 Оценка времени необходимости в искусственной вентиляции легких для пациентов групп сравнения

В Таблице 25 приведены данные по длительности нахождения на ИВЛ в различных режимах.

Таблица 25 – Длительность респираторной поддержки в группах

<i>Вид респираторной поддержки</i>	<i>I группа, сутки ($M \pm m$)</i>	<i>II Группа, сутки ($M \pm m$)</i>	<i>p</i>
ACMV/SIMV+PS	15,2±4,2	7,5±2,6	0,0001
CPAP+PS	4,4±1,3	6,4±2,5	0,01
Самостоятельное дыхание	1,3±0,6	3,8±1,4	0,01

Так, время использования принудительных режимов и синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции с контролем по давлению (A/CMV и SIMV + PS, соответственно) пациентам группы 1 (на ИВЛ в традиционном режиме) было в два раза более продолжительным, чем таковое у пациентов группы сравнения (на ИВЛ в протективном режиме, составив 15,2±4,2 и 7,5±2,6 дней, соответственно ($p < 0,05$)). Режим постоянно положительного давления в дыхательных путях с контролем давления (CPAP + PS) в группе 1 проводили в течение 4,4±1,3 дней, в то время, как в группе 2 продолжительность была примерно на треть выше, составив 6,4±2,5 дней ($p < 0,05$). Продолжительность на самостоятельном дыхании в группе пациентов с тяжелой травмой, получавших в течение наблюдения респираторную поддержку в протективном режиме, также была выше, нежели в группе больных, получавших ее в традиционном режиме: 3,8±1,4 и 1,3±0,6 дней ($p < 0,05$), соответственно (см. Таблицу 25). Общая продолжительность пребывания пациентов на ИВЛ составила 17,5±6,2 дня в группе 1 и 12,8±3,3

дней в группе 2. Все различия между группами носили статистически значимый характер.

Таким образом, больным на ИВЛ со значительным дыхательным объемом и сниженным положительным давлением в конце выдоха режимы A/CMV и SIMV + PS применялись значительно чаще. При выполнении ИВЛ с небольшим дыхательным объемом и повышенным положительным давлением в конце выдоха, напротив, характеризовалась более коротким временем нахождения на управляемой респираторной поддержке и большей длительностью ИВЛ во вспомогательном режиме, а также большей длительностью на самостоятельном дыхании.

Стоит добавить, что 8% больных с тяжелой травмой на респираторной поддержке в традиционном режиме на 14-й день были вновь переключены на управляемые режимы по причине рецидива вентилятор-ассоциированной пневмонии, чего не отмечалось в группе сравнения.

В Таблице 26 приведены результаты определения детерминант продолжительности респираторной поддержки, оцениваемые методом корреляционного анализа. Развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии тяжелой степени закономерно коррелирует с большой продолжительностью нахождения на респираторной поддержке (сильная корреляционная связь). С остальными показателями корреляционная связь средней степени (см. Таблицу 26).

Таблица 26 – Определение детерминант продолжительности респираторной поддержки

<i>Факторы</i>	<i>Коэффициент корреляции Пирсона, r^*</i>	<i>Оценка степени корреляционной связи</i>	<i>p</i>
Тяжелая ВАП (≥ 8 баллов по ДОП)	0,71	Сильная	0,0001
Традиционный режим ИВЛ	0,49	Средняя	0,0001
Балл по шкале Глазго ≤ 6 на 7-е сутки	-0,46	средняя	0,0001
ВАП средней степени тяжести (6-7 баллов по ДОП)	0,46	Средняя	0,0001
ОРДС	0,34	Средняя	0,006

В Таблице 27 представлены результаты оценки степени риска необходимо-

сти продолжения респираторной поддержки на срок свыше четырнадцати дней. У пациентов с острым респираторным синдромом выявлен низкий относительный риск (RR) необходимости продолжать респираторную поддержку больше 14 дней, в то время как высокий RR определяется у больных на ИВЛ в традиционном режиме, с тяжелой пневмонией, с оценкой по шкале Глазго меньше шести баллов (см. Таблицу 27).

Таблица 27 – Результаты оценки риска необходимости в респираторной поддержке продолжительностью свыше 14 дней

Параметры	ОШ	95% ДИ	P
ВАП	5,6	2,0 – 15,5	0,001
«Традиционный» режим ИВЛ	4,23	1,5 – 11,5	0,004
Балл по шкале Глазго ≤ 6	2,5	0,6 – 10	0,012
ОРДС	1,9	0,8 – 4,9	0,05

Можно заключить, что респираторная поддержка с ИВЛ в традиционном режиме коррелирует с необходимостью выполнять ИВЛ в течение более продолжительного времени; необходимостью в использовании управляемого режима в течение более продолжительного времени и вспомогательного, как и самостоятельного дыхания – наоборот, в течение более короткого времени. Развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии тяжелой степени у больных с интактными легкими на респираторной поддержке в традиционном режиме является основной причиной увеличения времени нахождения на ИВЛ. Также прослеживается корреляция с балльной оценкой по Шкале Глазго (≤ 6 баллов) и с ОПЛ (более слабая корреляционная связь).

4.10 Результаты оценки летальности и времени нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии

Общая летальность пациентов, вошедших в исследование, составила на 28-й

день 19,2%. На Рисунке 22 приведена оценка выживаемости пациентов с тяжелой травмой из Группы 1 (на традиционной ИВЛ) и Группы 2 (на ИВЛ в протективном режиме) с использованием метода Каплан–Мейер. Таким образом, было определено, что в течение 1–7 дней исследования показатель летальности был на уровне 3,8% – умерло три больных с тяжелой травмой. Самое большое число умерших было зафиксировано на 21–28-й день пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов Группы 1 и на 14–21-й день – у пациентов Группы 2. На 14–21-й день в первую Различия в показателях летальности теряли статистическую достоверность к 28-му дню нахождения в ОРИТ.

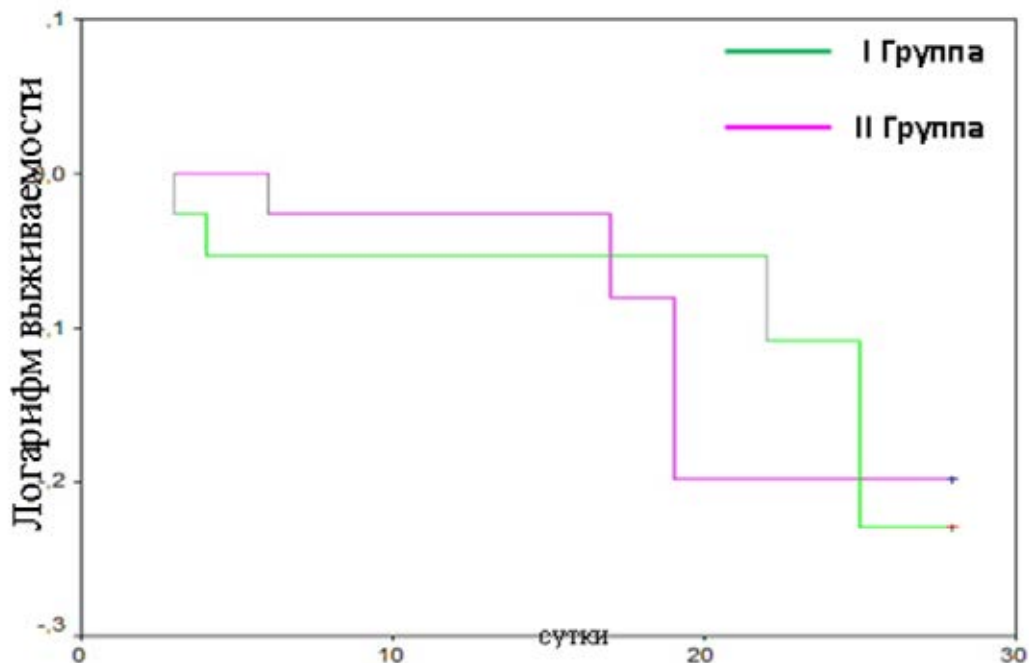


Рисунок 22 – Логарифм выживаемости пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (Группа 1) и протективном (Группа 2) режимах

На следующем рисунке представлена оценка выживаемости мужчин и женщин. Видно, что погибали только пациенты мужского пола (изначально их было включено в исследование существенно больше, чем женщин). Интересно, что по результатам анализа риск-факторов гибели пациента с использованием регрессии Кокса в качестве таковых определены балльная оценка по Шкале Глазго ≤ 6 баллов ($p = 0,02$) и возраст > 40 лет ($p < 0,05$) (Рисунок 23).

Основным риск-фактором гибели больных с тяжелой травмой вне зависи-

мости от принадлежности к группе сравнения был развивающийся отек ЦНС со смещением центральных отделов головного мозга. Корреляции риска гибели с режимом респираторной поддержки, острого повреждения легких и вентилятор-ассоциированной пневмонии найдено не было.

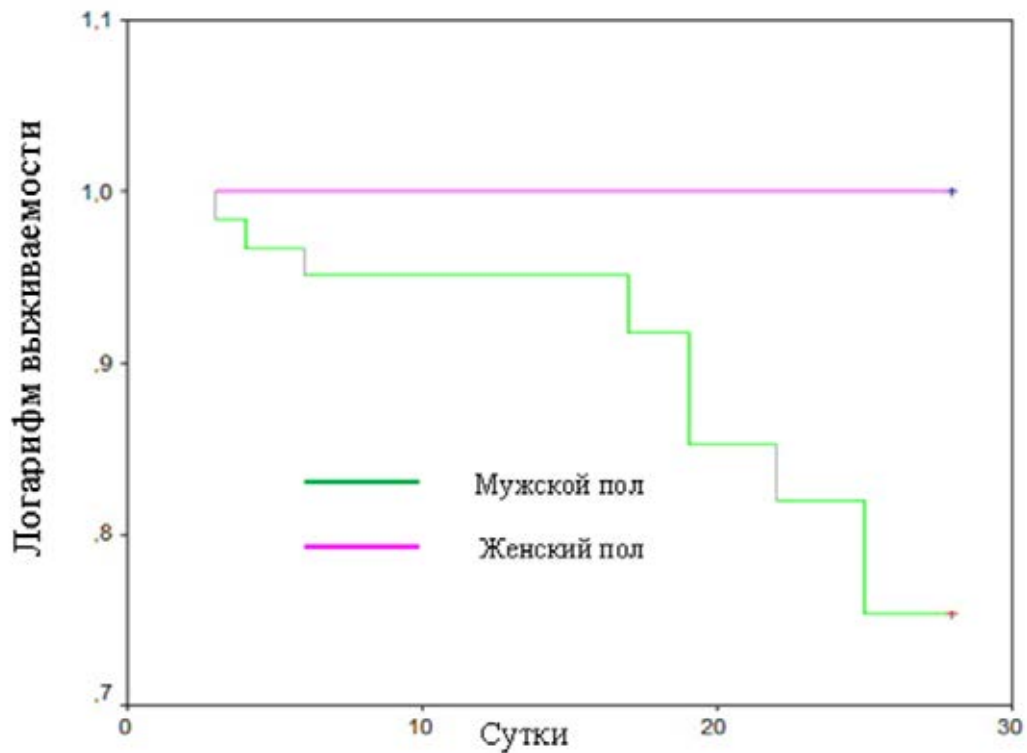


Рисунок 23 – Логарифм выживаемости пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (Группа 1) и протективном (Группа 2) режимах – анализ гендерных различий

Выжившие пациенты с тяжелой травмой на ИВЛ в протективном режиме пребывали в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение существенно меньшего времени, чем пациенты из группы на ИВЛ в традиционном режиме. Они покидали ОРИТ в среднем через $15,8 \pm 2,9$ и $21,9 \pm 5,6$ дней, соответственно, что характеризовалось высокой степенью статистической достоверности ($p = 0,0002$).

Рисунок 24 демонстрирует логарифм длительности нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (Группа 1) и протективном (Группа 2) режимах. Потребность в нахождении в ОРИТ в течение длительного времени у пациентов первой группы была

достоверно выше, чем у больных из второй группы. В Группе 1 только порядка 25% выживших больных покинули ОРИТ в первые 14 дней после поступления, а 62% продолжали находиться в отделении реанимации и интенсивной терапии и свыше 21 дня.

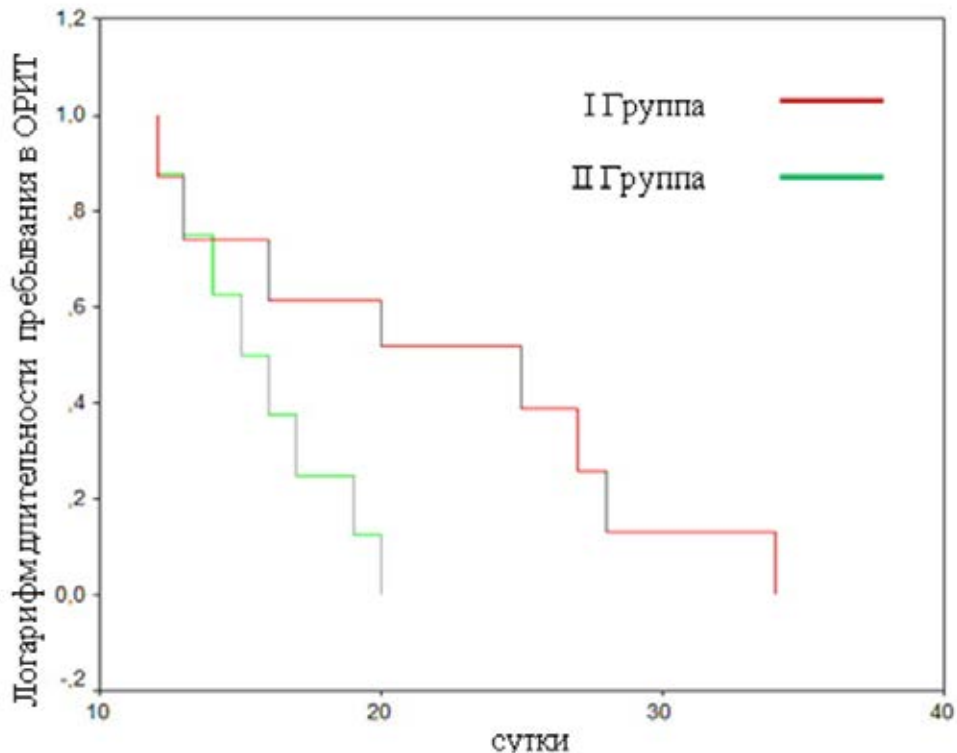


Рисунок 24 – Логарифм длительности нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (Группа 1) и протективном (Группа 2) режимах

Риск-факторами потребности в данном отделении свыше двух недель явились ИВЛ в традиционном режиме (RR 2,0 (0,18; 23,6), развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии на седьмые сутки – 2,7 (0,9–6,7), а также балльная оценка по Шкале Глазго на шестой день – 14,2 (1,8; 113,9)

Выводы к главе 4

Использование респираторной поддержки с увеличенным дыхательным объемом и сниженным положительным давлением в конце выдоха («традиционный» режим) ассоциировано с более высокой частотой развития повреждения респираторных органов по сравнению с респираторной поддержкой с низким дыхательным объемом и высоким положительным давлением в конце выдоха («про-

тективный» режим). Традиционный режим способствует манифестации выраженной в более высокой степени паренхиматозной дыхательной недостаточности, ассоциированной с НП и острым повреждением легких.

У пациентов с тяжелой травмой на традиционном ИВЛ развивается острое повреждение легких достоверно более тяжелой степени по LIS, чем у больных на ИВЛ в протективном режиме.

ВАП у больных с тяжелой травмой имеет следующие проявления: ателекто-травма и волюмотравма, характеризующиеся значимым увеличением альвеолярного давления; снижением эластичных свойств респираторных органов («податливости легких»), увеличением вероятности повреждения легких, увеличением степени тяжести повреждения легких баротравма (пневмоторакс у каждого десятого пациента с тяжелой травмой, значимое увеличение пикового давления вдоха свыше 35 см водного столба); биотравма (значимое повышение содержания интерлейкина 1-бета, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с тяжелой травмой на респираторной поддержке в традиционном режиме в сравнении с пациентами на респираторной поддержке в протективном режиме, прямо коррелирующее с вероятностью развития острого повреждения легких).

Выявлены гендерные различия: у мужчин повреждение легких имеет место реже, чем у женщин, то есть женский пол является одним из риск-факторов манифестации острого повреждения легких у пациентов с тяжелой травмой, находящихся на респираторной поддержке.

Вентилятор-ассоциированная пневмония тяжелой степени (≥ 8 по ДОП) является причиной более выраженного нарушения сознания. ИВЛ в протективном режиме у пациентов с тяжелой ЧМТ не оказывает негативного влияния на отек ЦНС.

При респираторной поддержке в традиционном режиме SIMV+PS используется в течение более продолжительного времени, а вспомогательная ИВЛ и самостоятельное дыхание – наоборот, в течение менее продолжительного времени, чем при респираторной поддержке в протективном режиме.

Балльная оценка ≤ 6 баллов по Шкале Глазго, развитие острого респиратор-

ного дистресс-синдрома, тяжелой степени вентилятор-ассоциированной пневмонии прямо коррелирует с продолжительностью респираторной поддержки в течение > 14 дней.

Балльная оценка на шестые сутки ≤ 6 баллов по Шкале Глазго, вентилятор-ассоциированная пневмония, имеющая место на шестом дне пребывания в ОРИТ на ИВЛ (но не острое повреждение легких) прямо коррелируют с продолжительностью пребывания там в течение > 14 дней.

Балльная оценка ≤ 6 баллов по Шкале Глазго и возраст > 40 лет (но не режимы респираторной поддержки) прямо коррелируют с риском летального исхода у пациентов с тяжелой травмой к 28-му дню пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Глава 5. АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МАНЕВРА «ОТКРЫТИЯ» (РЕКРУТМЕНТА) АЛЬВЕОЛ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Маневр «открытия» альвеол («рекрутмент») – это кратковременное повышение давления и/или объема в дыхательных путях с целью расправления схлопнутых на фоне отека альвеол для вовлечения их в реализацию функции респираторных органов, включая повышение конечно-экспираторного объема легких (КЭОЛ, англ. End-expiratory Lung Volume, EELV)

Оцениваемые показатели гемодинамики относились к следующим категориям:

Преднагрузка. Поскольку ограничением технического характера является отсутствие возможности прямой оценки КДО, оценивали динамику Асс, LVETс и SV. По этим параметрам судили о гемодинамической ситуации (Таблица 28).

Таблица 28 – Сопоставление сочетанного изменения SV, Асс и LVETс гемодинамической ситуацией

SV	Асс	LVETс	Гемодинамическая ситуация
Снижен	нормальное или повышенное	уменьшено	гиповолемия
Снижен	снижено	нормальное или увеличено	снижение сократимости
Повышен	снижено	увеличено	увеличение преднагрузки в сочетании со снижением сократимости

Сократимость: пиковая скорость кровотока (PV) и ускорение (Асс).

Постнагрузка: общее периферическое сосудистое сопротивление: расчетное (TSVR); общее периферическое сосудистое сопротивление, индексированное к кровотоку в аорте (TSVRa); размер поперечного сечения аорты на уровне пятого-шестого грудных позвонков (Diam); среднее артериальное давление (МАР).

Транспищеводный датчик вводили в ротоглотку или носоглотку пациента после введения в наркоз. Фиксировали параметры до, во время и после маневра рекрутмента (через 0,5; 1; 2; 24 и 48 часов).

В рамках данной научной работы третьего этапа выполнили оценку эффективности маневра рекрутмента альвеол; исследовали изменения гемодинамиче-

ских показателей и транспорта O_2 во время и после мобилизации альвеол; собрали данные по осложнениям и нежелательным явлениям при выполнении маневра разными способами.

5.1 Характеристика клинических наблюдений

Всего в ОРИТ ГКБ № 7 г. Москвы в 2007–2010 гг. в данное исследование было отобрано 57 критических больных на искусственной вентиляции легких в течение свыше двух суток. Демографические данные представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Демографические данные участников исследования

Возраст (годы)	Муж/Жен, n	Всего, n (%)
< 30	15/1	16 (28,0)
31-40	11/1	12 (21,0)
41-50	10/0	10 (17,5)
51-60	7/3	10(17,5)
> 61	8/1	9 (15,8)

Спектр патологии, в связи с которой пациенты были помещены в ОРИТ на ИВЛ, представлен в Таблице 30.

Среди больных с политравмой одиннадцать пациентов имели тяжелую ЧМТ в сочетании со скелетной травмой, четыре – тяжелую ЧМТ в сочетании со скелетной травмой и травмой органов брюшной полости. Среди пациентов с ЧМТ у пятнадцати имела место закрытая и у шести – открытая ЧМТ. У всех трех пациентов с геморрагическим шоком он был вызван массивной кровопотерей. Причиной развития септического шока у всех семи пациентов был панкреонекроз. Из числа пациентов с острыми отравлениями один получил отравление угарным газом, еще один больной получил отравление психотропным лекарственным средством и два пациента получили отравление при употреблении опиатов.

Таблица 30 – Спектр заболеваний и состояний, в связи с которой пациенты были помещены в ОРИТ на ИВЛ

Нозология	n (%)
Тяжелая политравма	15 (26,3)
Черепно-мозговая травма (ЧМТ)	21 (36,8)
Геморрагический шок	3 (5,3)
Сепсис (септический шок)	7 (12,3)
Острый панкреатит	7 (12,3)
Острые отравления	4 (7,0)
Итого	57 (100)

Результаты оценки включенных в исследование пациентов по Шкале АРАСНЕ II в первый день поступления в ОРИТ представлены в Таблице 31. Средний показатель составил $16,1 \pm 4,8$ баллов, в т. ч. 24 больных набрали меньше 15 баллов, балльная оценка у 23 пациентов варьировала в диапазоне от 16 до 20 баллов, у десяти больных данный показатель превысил 20 баллов. Состояние всех участников исследования при госпитализации в ОРИТ было тяжелой или крайне тяжелой степени тяжести.

Таблица 31 – Оценка тяжести при поступлении по АРАСНЕ II, n (%)

Тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II, баллы	Мужчины	Женщины	Всего
< 15	21 (41,2)	3 (50,0)	24 (42,1)
16-20	21(41,2)	2 (33,3)	23 (40,4)
> 20	9(17,6)	1 (16,7)	10 (17,5)
Всего, n(%)	51 (100,0)	6 (100)	57 (100,0)

В Таблице 32 приведены данные по распределению пациентов в зависимости от метода рекрутмента альвеол («40×40», «по давлению» или «пошаговая методика») и их характеристика.

Таблица 32 – Распределение пациентов по группам в зависимости от метода рекрутмента альвеол и их характеристика ($M \pm m$), $n = 57$

Показатели	I группа методика «40x40»	II группа методика «по давлению»	III группа «пошаговая» методика
Мужчины/женщины, n (%)	16/3 (84,2/15,8)	16/3 (84,2/15,8)	19/0 (100/0)
Средний возраст, годы	43,1±14,6	49,1±15,9	37,3±11,9
APACHE II, балл*	15,5±4,2	16,5±4,3	16,2±6,0
SOFA, балл*	5,6±1,5	6,4±2,2	6,4±2,3
Глазго, балл*	9,6±3,9	9,1±3,1	7,4±4,4
Комплаинс, мл/бар	57,5±15,7	58,7±13,1	55,0±13,4
РИ, PaO ₂ /FiO ₂	190,4±30,7	198,1±29,9	197,8±47,6
СИ, л/мин/м ²	2,6±1,1	2,7±0,7	2,8±1,9
Примечание: * - данные при поступлении			

Сообразно применяемым методам рекрутирования альвеол всех включённых в исследование данного этапа пациентов распределили на три равные группы (Таблица 32, Рисунок 25):

- 1) I группа – маневр рекрутирования альвеол «40x40»: 19 пациентов;
- 2) II группа – Маневр рекрутирования альвеол методом контролируемой по давлению вентиляции (англ. pressure control ventilation, PCV): 19 пациентов;
- 3) III группа – пошаговая методика (stepwise): 19 пациентов.

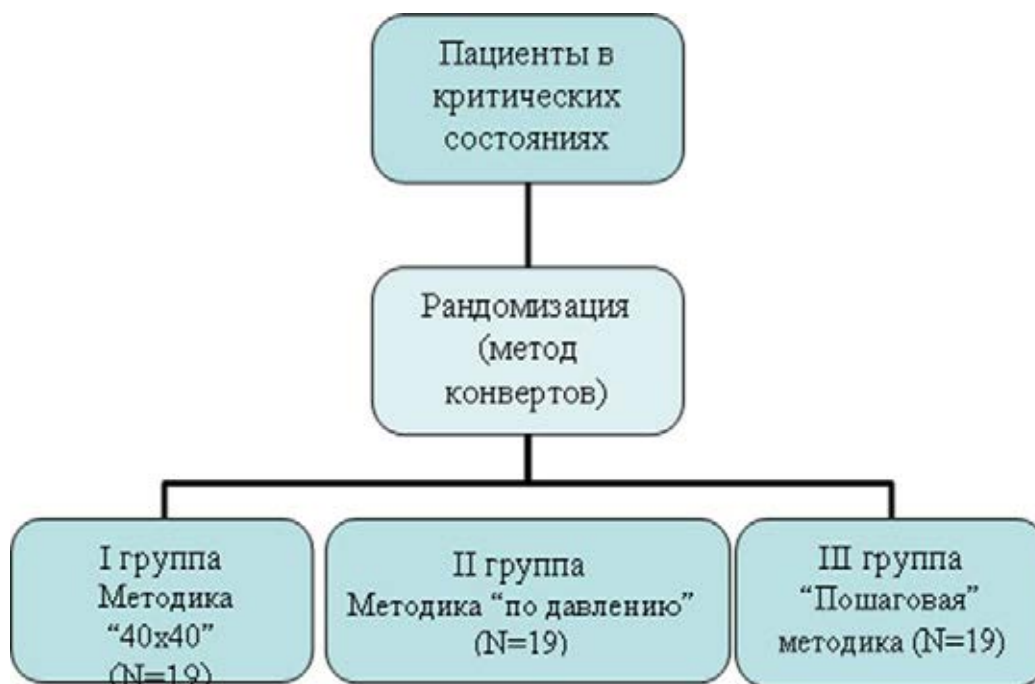


Рисунок 25 – Схема рандомизации пострадавших

5.2 Результаты оценки эффективности разных методов рекрутмента альвеол

В число ключевых задач исследования данного этапа входил анализ эффективности вышеназванных подходов к мобилизации. Об эффективности судили на основании оценки степени насыщения крови кислородом и изменения биомеханики респираторных органов.

5.2.1 Динамика насыщения крови кислородом

Результаты динамической оценки насыщения крови кислородом (парциального давления кислорода) представлены в Таблице 33.

Вне зависимости от применяемого метода рекрутмента артерий статистически значимых различий по данному показателю ни на одном сроке наблюдения зафиксировано не было. На Рисунке 26 представлена динамика в объединенной когорте больных – участников исследования.

На графике видно, что во время и после выполнения маневров мобилизации происходит статистически значимое повышение оксигенации: если до начала маневра насыщение крови кислородом было на уровне $76,7 \pm 20,7$ мм рт. ст., то в момент выполнения маневра среднее значение фиксировано на уровне $116,7 \pm 39,0$

($p < 0,0001$). Достоверное повышение по сравнению с показателем насыщения крови кислородом до маневра сохранялось в течение 2 суток, т. е. до конца исследования.

Таблица 33 – Динамика парциального давления кислорода в артериальной крови включенных в исследование пациентов с тяжелой травмой ($M \pm m$)

Время	PaO ₂ , мм рт. ст.			
	I группа	II группа	III группа	P
до рекрутмента	65,9±24,9	77,2±14,0	87,0±16,7	0,674
во время рекрутмента	110,3±38,7	124,5±45,5	115,2±32,6	0,773
после рекрутмента	102,7±30,1	109,2±26,4	114,8±35,3	0,791
через 30 минут	91,3±21,6	102,5±24,5	113,9±29,5	0,812
через 1 час	95,6±25,6	99,3±25,3	108,1±26,8	0,871
спустя 2 часа	93,5±20,7	98,5±24,1	101,3±20,2	0,577
1 сутки	104,4±29,0	111,2±41,4	114,8±26,3	0,824
2 сутки	102,4±31,0	108,6±28,7	110,0±31,7	0,792

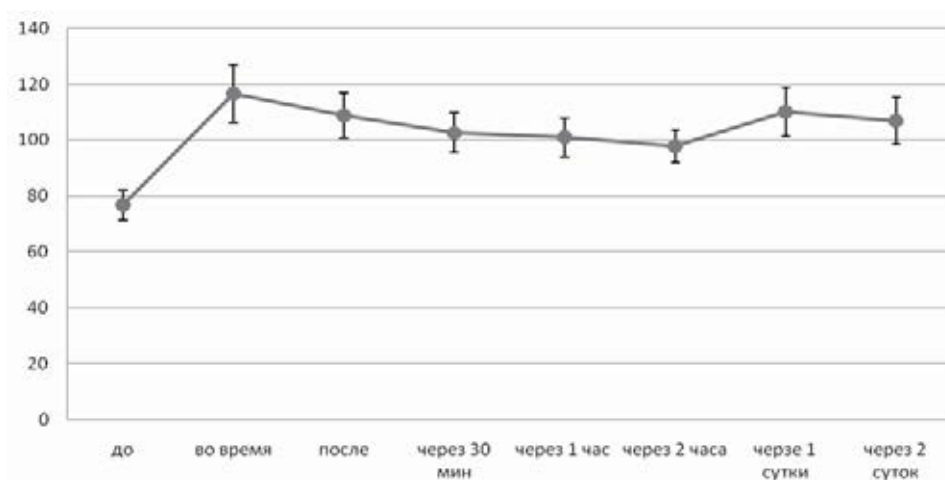


Рисунок 26 – Динамика оксигенации в объединенной когорте включенных в исследование больных

Гипотеза о статистической достоверности различия средних для трех групп

пациентов проводилась с помощью одномерного дисперсионного анализа ANOVA в каждой контрольной точке наблюдения. Исследование динамики средних значений показателей пациентов в течение периода наблюдения проводилось путем измерения и расчета средних значений каждого исследуемого показателя на всех точках наблюдения.

В Таблице 34 представлены результаты оценки сатурации со стратификацией по группам сравнения в зависимости от применяемого метода мобилизации альвеол.

Таблица 34 – Результаты оценки сатурации при маневре мобилизации альвеол, выполненном различными методами

Время	SatO ₂ , %			
	I группа	II группа	III группа	P
до рекрутмента	93,6±3,3	95,8±2,1	95,4±2,5	0,889
во время рекрутмента	97,7±3,8	98,2±2,7	97,6±4,2	0,861
после рекрутмента	97,1±3,2	98,0±2,8	98,6±1,5	0,739
через 30 минут	97,3±3,0	97,5±2,4	98,3±1,8	0,856
через 1 час	97,3±2,7	97,4±2,5	98,2±1,9	0,896
спустя 2 часа	96,8±2,6	97,3±2,0	97,8±1,7	0,821
1 сутки	96,9±2,7	98,3±2,0	98,3±1,7	0,799
2 сутки	96,5±2,4	98,0±1,7	97,4±2,3	0,858

Статистически значимых различий по данному показателю на всех этапах наблюдения между группами сравнения зафиксировано не было. В объединенной когорте вошедших в исследование пациентов с тяжелой травмой вне зависимости от метода рекрутмента было установлено статистически значимое повышение сатурации на момент окончания маневра. Если до начала манера она составила 94

%, то по его завершению – 98 % ($p < 0,0001$).

Достоверное повышение по сравнению с показателем сатурации до маневра также, как и в случае с показателем оксигенации, сохранялось в течение 2 суток, т. е. до конца исследования.

Принимая во внимание зависимость показателя оксигенации от инспираторной фракции кислорода во вдыхаемой смеси, мы отдельно проанализировали индекс оксигенации, позволяющий проанализировать «чистую» эффективность маневра рекрутмента альвеол в отношении оксигенации крови (Таблица 35; Рисунок 27).

Таблица 35 – Результаты оценки индекса оксигенации у пациентов с тяжелой травмой, вошедших в исследование третьего этапа

Время	РИ, (PaO_2/FiO_2 мм. рт. ст.)			
	I группа	II группа	III группа	P
до рекрутмента	190,4±30,7	198,1±30,0	197,8±47,6	0,870
во время рекрутмента	285,3±81,4	295,7±70,7	270,5±84,8	0,853
после рекрутмента	253,9±73,4	280,3±69,0	270,6±78,1	0,789
через 30 минут	229,9±69,0	265,3±60,4	257,7±64,4	0,809
через 1 час	233,7±61,8	258,0±44,8	248,6±58,7	0,882
спустя 2 часа	238,5±58,8	246,7±58,8	245,5±56,2	0,791
1 сутки	258,2±80,3	284,3±73,0	268,5±70,4	0,861
2 сутки	260,8±73,7	270,0±104,7	279,0±78,4	0,887

При оценке динамики изменений РИ методом дисперсионного анализа (ANOVA) продемонстрирована сопоставимость этого показателя в изучаемых методах рекрутмента альвеол группах.

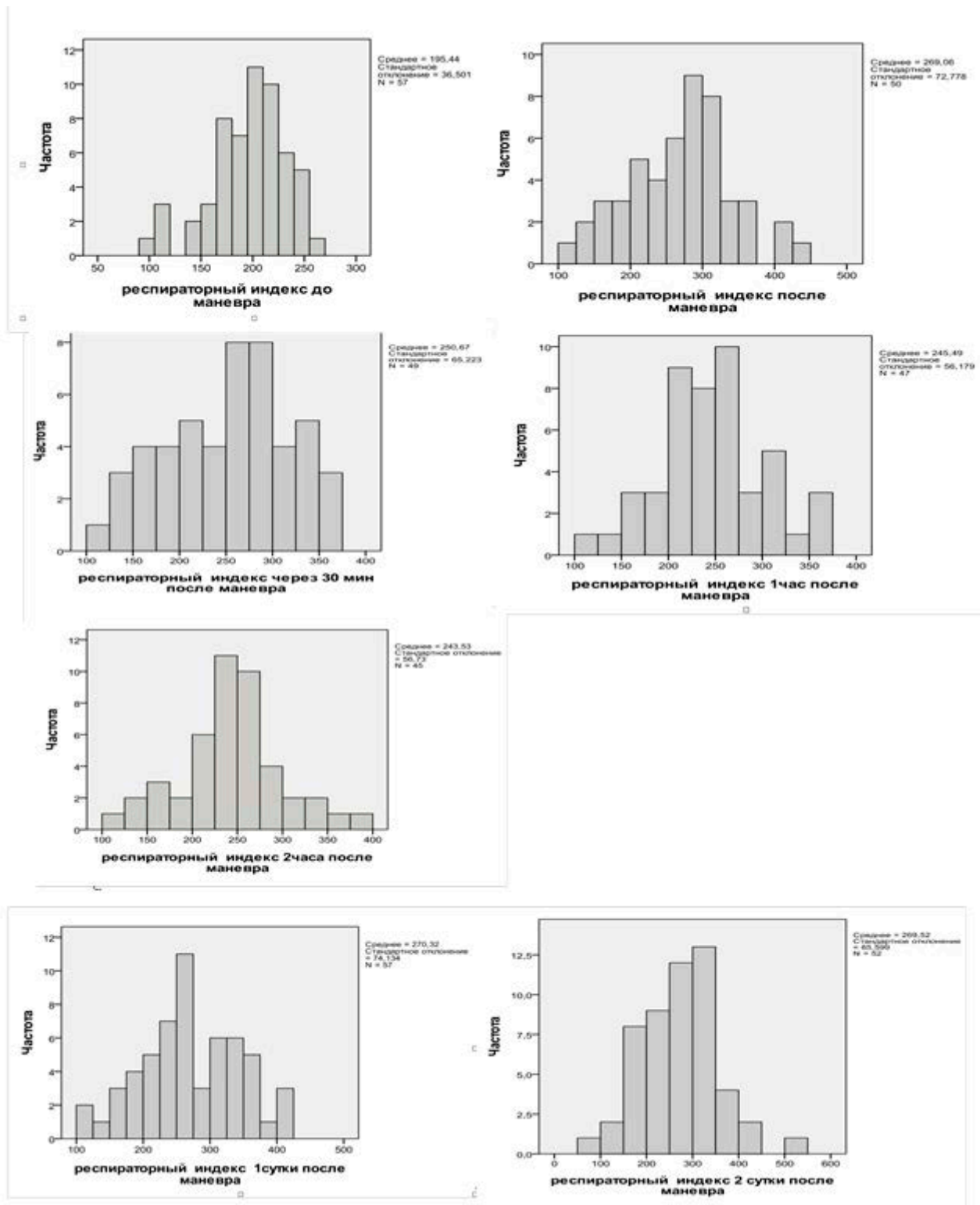


Рисунок 27 – Динамика индекса оксигенации на всех точках наблюдения (до маневра; во время маневра; через 0,5; 1; 2; 24 и 48 часов после маневра)

Достоверно значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$), что позволяет интерпретировать результаты в совокупности (Рисунок 28).

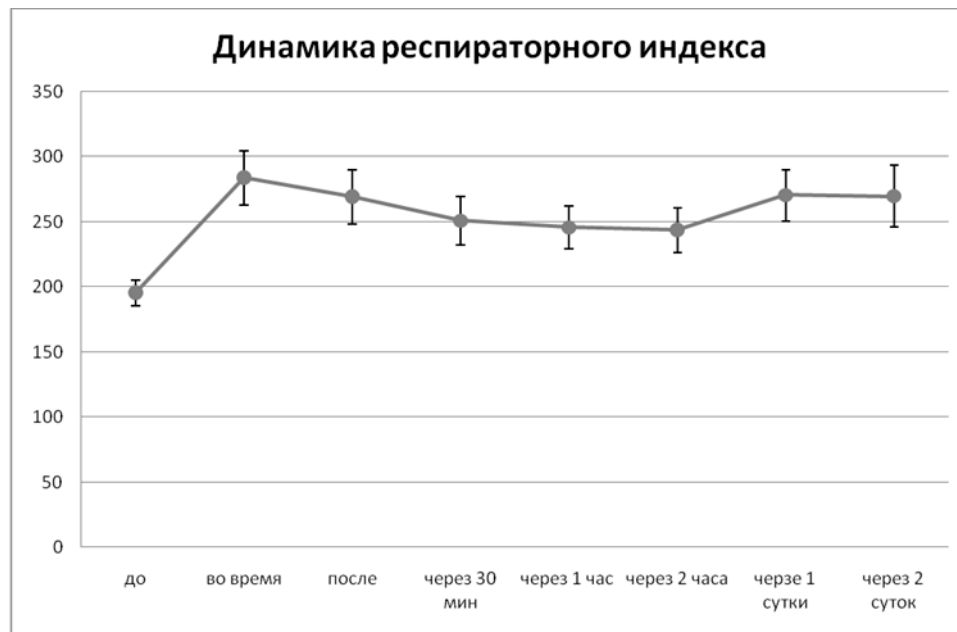


Рисунок 28 – Результаты динамической оценки индекса оксигенации в объединенной когорте вошедших в исследование третьего этапа пациентов с тяжелой травмой

Индекс оксигенации увеличивается во время выполнения маневра мобилизации в среднем до $283,8 \pm 78,4$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), и затем постепенно в течение 1 часа снижается до $245,5 \pm 56,2$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), сохраняя более высокие значения по сравнению с исходными данными – $195,4 \pm 36,5$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

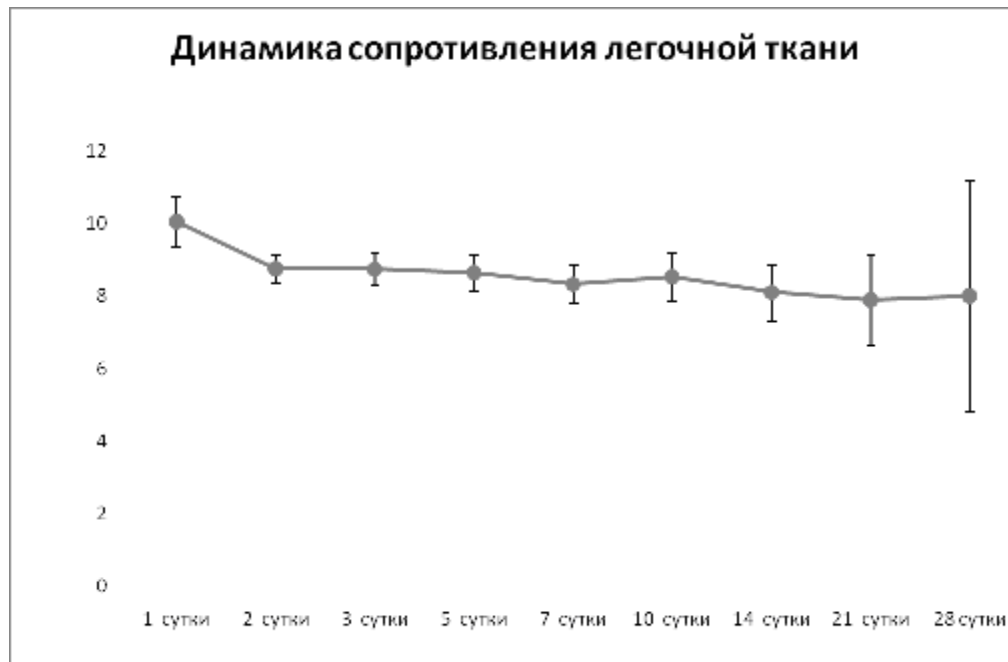
Таким образом, использование маневра «открытия» альвеол у больных с ОРДС эффективно улучшает оксигенирующую функцию поврежденных легких. Различия средних значений РИ до и после маневра «открытия» альвеол статистически достоверны на высоком уровне значимости ($p < 0,0001$).

5.2.2 Изменения биомеханических параметров легких за время проведения исследования

Для оценки влияния маневра «открытия» альвеол на биомеханику дыхания мы отдельно проанализировали податливость легких, сопротивление дыхательных путей, РІР и ПДКВ. Средние значения сопротивления легочной ткани не имели статистически значимого различия между группами в контрольных точках регистрации за весь период наблюдения, поэтому 3 группы были объединены и динамика этого показателя анализировалась в единой выборке пациентов (Таблица 36).

Таблица 36 – Динамика податливости в изучаемых группах больных

сутки	Податливость легких (Crs), мл/см вод. ст.			
	I группа	II группа	III группа	P
1	57,5±15,7	58,7±13,1	55,0±13,4	0,823
2	74,7±27,4	72,5±17,1	70,1±16,8	0,921
3	69,0±21,3	71,6±18,7	73,4±26,4	0,854
5	66,6±20,2	71,0±17,7	70,1±16,0	0,816
7	73,2±23,9	77,3±17,1	77,0±16,5	0,891
10	70,0±18,7	77,1±14,8	76,4±9,9	0,808
14	68,5±15,4	77,6±19,1	81,8±8,1	0,749
21	58,0±5,7	89,3±4,5	82,5±11,8	0,812
28	40,0±0	85,5±7,7	85,3±19,1	0,874

**Рисунок 29** – Динамика сопротивления легочной ткани

Во всех группах отмечался одинаковый характер изменений: плавное повышение податливости с 57,1±14,0 мл/см вод. ст. до маневра «открытия» альвеол, увеличиваясь к концу наблюдений до 77,8±22,4 мл/см вод. ст. ($p < 0,001$) (Рисунок 29).

Снижение сопротивления легочной ткани отмечалось в среднем с $10,1 \pm 2,6$ см вод. ст./л/с до $8,0 \pm 3,0$ см. вод. ст./л/с ($p < 0,001$), при этом статистически значимых различий по данному показателю между пациентами групп сравнения зафиксировано не было (см. Таблицу 37).

Таблица 37 – Результаты оценки динамики сопротивления при применении разных маневров мобилизации альвеол у вошедших в исследование пациентов с тяжелой травмой

Сутки	Сопротивление легких (R), см. вод.ст./л/с		
	I группа	II группа	III группа
1	$10,6 \pm 2,8$	$10,1 \pm 3,3$	$9,5 \pm 1,4$
2	$8,8 \pm 1,4$	$8,4 \pm 1,5$	$9,1 \pm 1,5$
3	$9,1 \pm 1,8$	$8,3 \pm 1,7$	$8,8 \pm 1,4$
5	$8,7 \pm 1,6$	$8,3 \pm 2,1$	$8,8 \pm 1,3$
7	$8,4 \pm 1,8$	$7,8 \pm 1,3$	$8,2 \pm 1,2$
10	$9,1 \pm 1,7$	$7,9 \pm 2,3$	$8,4 \pm 1,1$
14	$8,9 \pm 1,6$	$7,6 \pm 1,9$	$7,6 \pm 0,9$
21	$10,5 \pm 0,7$	$6,7 \pm 0,6$	$7,5 \pm 0,6$
28	$14,0 \pm 0$	$6,5 \pm 0,7$	$7,0 \pm 1,0$

Изменения сопротивления легких отображены на Рисунке 30, где видно постепенное снижение данного показателя. Изменения податливости и сопротивления легких имели более интенсивный характер в 1-е сутки после маневра «открытия» альвеол с увеличением Crs с $57,1 \pm 14,0$ до $72,4 \pm 20,7$ мл/см вод. ст. ($p < 0,0001$) и снижением R с $10,6 \pm 2,8$ до $8,8 \pm 0,2$ см вод. ст./л/с ($p < 0,0001$), соответственно. Подбор оптимального уровня РЕЕР проводился согласно методике маневра «открытия» альвеол, устанавливался на 2 см H_2O выше нижней точки перегиба петли «давление–объем», что позволяет предотвратить коллапсирование

расправленных альвеол. Гипотеза о статистической достоверности различия средних для трех групп пациентов проводилась с помощью одномерного дисперсионного анализа ANOVA в каждой контрольной точке наблюдения.

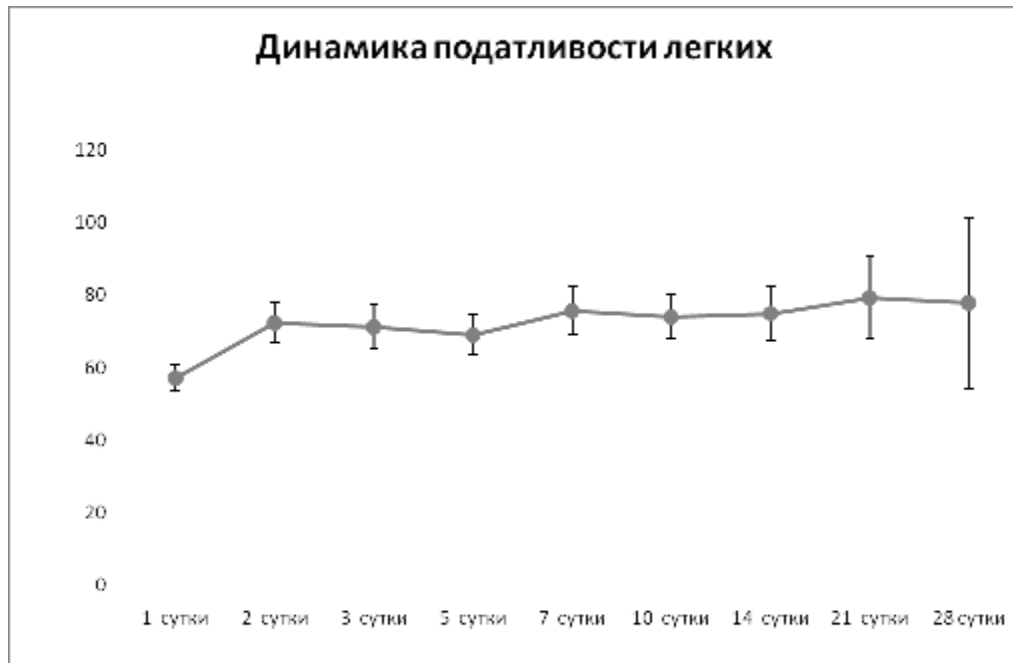


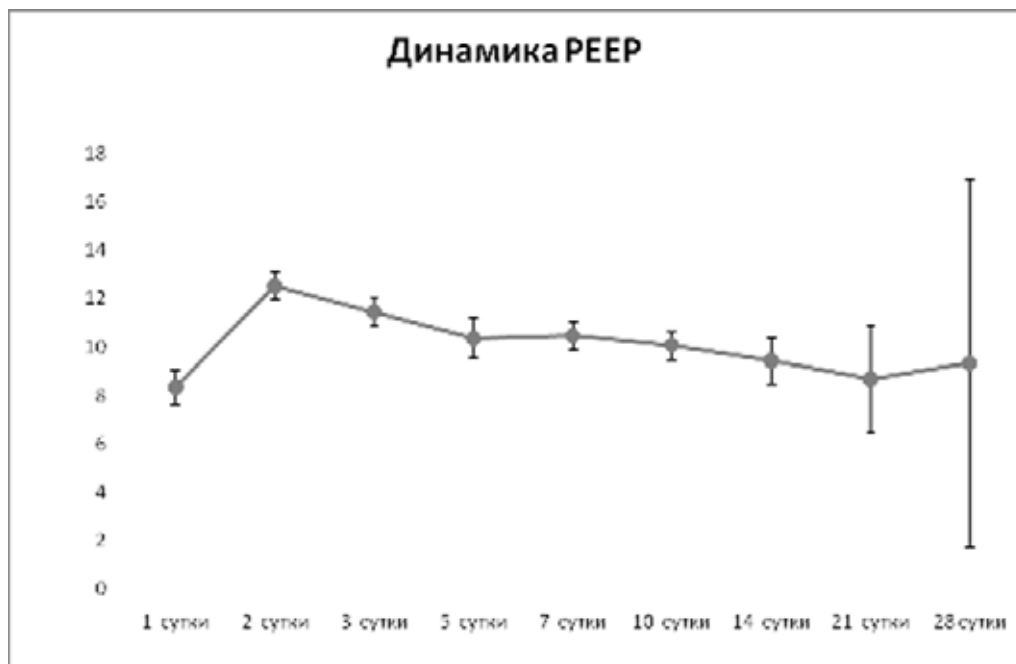
Рисунок 30 – Динамика податливости легких (см. вод. ст./л/с)

Исследование динамики средних значений показателей пациентов в течение периода наблюдения проводилось путем измерения и расчета средних значений каждого исследуемого показателя до начала маневра, во время маневра, через 0,5; 1; 2; 24 и 48 часов после маневра. Для проверки гипотезы о статистической достоверности различия между средними значениями, полученными в контрольных точках за весь период наблюдения, использовалась процедура одномерного дисперсионного анализа ANOVA (Таблица 38).

Для поддержания достигнутого эффекта от маневра «открытия» альвеол требовалось применение высокого положительного давления в конце выдоха. После проведения маневра РЕЕР устанавливалось на уровне $12,5 \pm 2,2$ см. H_2O ($p < 0,0001$) от исходного уровня РЕЕР, с последующим снижением к 10 суткам наблюдений до $9,4 \pm 2,2$ см. H_2O ($p < 0,005$) от уровня РЕЕР после маневра, 14 до 28 суток средний уровень РЕЕР был равен $8,7 \pm 2,1$ см H_2O , статистически значимого различия с исходным средним значением РЕЕР не получено ($p > 0,1$). Соответствующая картина отображена на Рисунке 31.

Таблица 38 – Динамика РЕЕР в изучаемых группах больных

Сутки	РЕЕР, см Н ₂ О		
	I группа	II группа	III группа
1	8,1±2,5	9,0±2,3	7,9±2,7
2	12,9±1,7	12,7±2,1	12,0±2,6
3	12,0±2,0	11,2±2,0	11,1±2,5
5	11,2±2,2	9,7±2,1	10,1±3,6
7	11,1±1,4	10,0±1,8	10,2±1,6
10	10,2±1,6	9,5±1,4	10,5±1,4
14	9,6±1,7	9,7±3,5	9,0±1,1
21	12,0±0	7,3±1,2	9,0±1,4
28	12,0±0	6,0±0	10,0±0

**Рисунок 31** – Динамика РЕЕР (см Н₂О)

Равно как и для предыдущих показателей, гипотеза о статистической досто-

верности различия средних для трех групп пациентов проводилась с помощью одномерного дисперсионного анализа ANOVA в каждой контрольной точке наблюдения. Исследование динамики средних значений показателей пациентов в течение периода наблюдения проводилось путем измерения и расчета средних значений каждого исследуемого показателя до начала маневра, во время маневра, через 0,5; 1; 2; 24 и 48 часов после маневра. Для проверки гипотезы о статистической достоверности различия между средними значениями, полученными в контрольных точках за весь период наблюдения, использовалась процедура одномерного дисперсионного анализа ANOVA. Показатели PIP по исследуемым группам представлены в Таблице 39.

Таблица 39 – Динамика PIP в изучаемых группах больных

сутки	PIP, см H ₂ O		
	I группа	II группа	III группа
1	20,6±2,5	21,8±4,5	20,8±4,7
2	24,7±3,2	24,3±4,0	24,4±4,3
3	23,2±4,0	22,3±3,5	23,1±3,6
5	23,5±3,4	22,1±3,7	23,2±4,0
7	23,5±2,5	22,3±3,4	23,8±3,2
10	22,9±3,3	21,7±4,0	23,0±3,2
14	21,3±4,1	21,8±4,1	20,5±3,0
21	28,0±0	21,3±3,1	20,0±0,0
28	28,0±0	22,0±0	22,0±0

Средние значения PIP после проведения маневра и подбора РЕЕР изменялись в среднем от 24,4±3,8 см H₂O ($p < 0,0001$) в конце первых суток до 22,5±3,4 см H₂O ($p < 0,003$) на 10-е сутки.

Дальнейшие изменения РІР до 28 суток достоверных различий с соответствующими исходными средними значениями не имели (Рисунок 32).

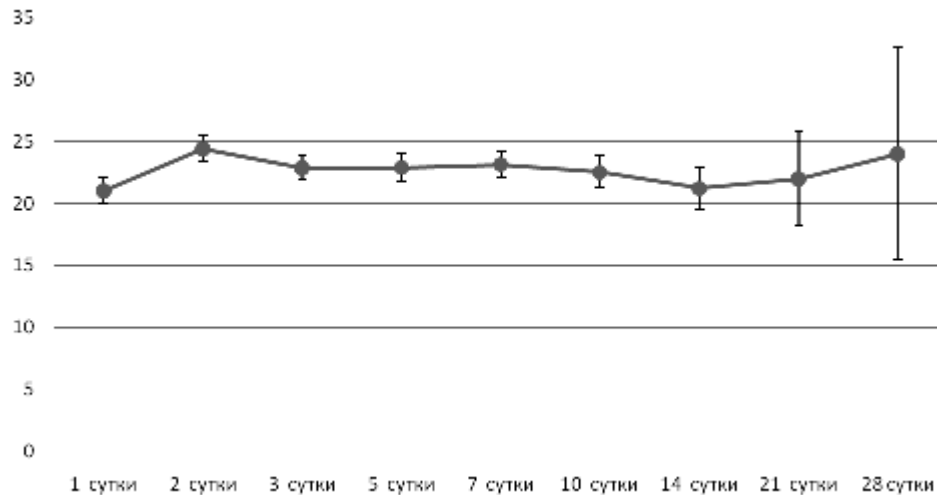


Рисунок 32 – Динамика РІР (см Н₂О)

Для оценки выраженности острого повреждения легких у больных с ОРДС использовалась шкала LIS. Гипотеза о статистической достоверности различия средних для трех групп пациентов проводилась с помощью одномерного дисперсионного анализа ANOVA в каждой контрольной точке наблюдения. Исследование динамики средних значений показателей пациентов в течение периода наблюдения проводилось путем измерения и расчета средних значений каждого исследуемого показателя до начала маневра, во время маневра, через 0,5; 1; 2; 24 и 48 часов после маневра. Для проверки гипотезы о статистической достоверности различия между средними значениями, полученными в контрольных точках за весь период наблюдения, использовалась процедура одномерного дисперсионного анализа ANOVA (Таблица 40).

Таблица 40 – Оценка по шкале LIS в исследуемых группах

Сутки	LIS, баллы		
	I группа	II группа	III группа
1	1,6±0,3	1,6±0,4	1,6±0,5
2	1,3±0,4	1,3±0,5	1,4±0,5
3	1,3±0,4	1,3±0,6	1,4±0,5

В 1-е сутки, перед проведением маневра «открытия» альвеол, средний балл

в исследуемой популяции больных составлял $1,6 \pm 0,4$ балла, снизившись на 2-е сутки до $1,4 \pm 0,5$ балла ($p < 0,0001$) и на 3-и сутки до $1,3 \pm 0,5$ балла ($p < 0,0001$) (Рисунок 33).

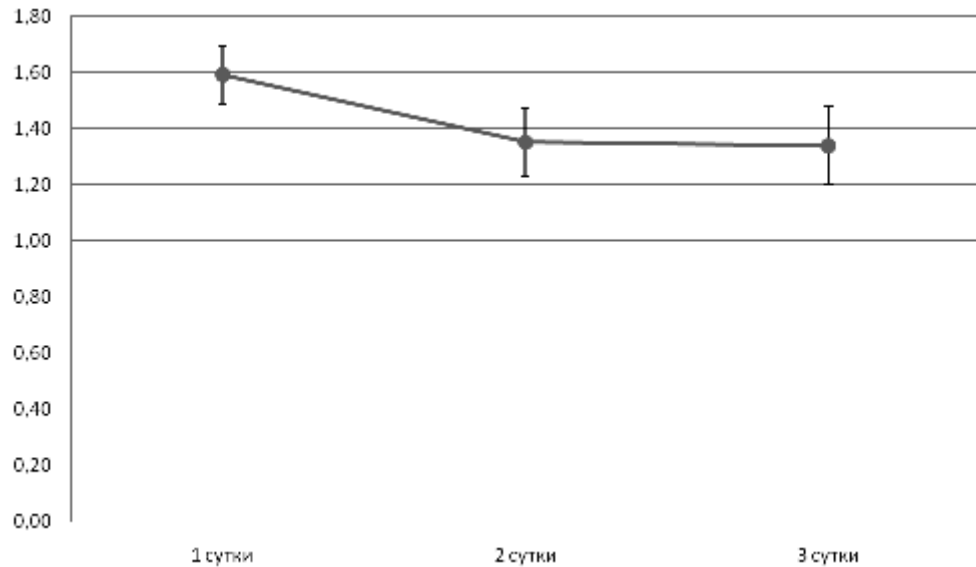


Рисунок 33 – Динамика оценки LIS (баллы)

В ходе самого исследования нами не выявлено неблагоприятных осложнений, связанных с маневром рекрутмента альвеол.

Таким образом, при выполнении маневра мобилизации альвеол методами «40×40», контролируемой по давлению вентиляции и пошаговой методикой различий в динамике оксигенации, профиле осложнений и нежелательных явлений установлено не было.

5.3 Результаты оценки изменения гемодинамических показателей и транспорта O_2 при разных методах мобилизации

Хотя повышенное давление внутри грудной клетки, производимое во время выполнения маневра мобилизации, способствует расправлению и вовлечению в дыхательный процесс «схлопнутых» альвеол, оно может приводить к повышению преднагрузки и, в итоге, ухудшить показатели гемодинамики. Поэтому динамический контроль за данными параметрами являлся важным этапом данного исследования.

5.3.1. Результаты динамического контроля показателей гемодинамики при выполнении маневра мобилизации

Для решения поставленных задач вели контроль за средним артериальным давлением, частотой сердечных сокращений, показателями сердечного выброса и сердечным индексом. Исследование динамики средних значений показателей пациентов в течение периода наблюдения проводилось путем измерения и расчета средних значений каждого исследуемого показателя до, во время, через 0,5; 1; 2; 24 и 48 часов после выполнения маневра открытия альвеол.

Для проверки гипотезы о статистической достоверности различия между средними значениями, полученными в контрольных точках за весь период наблюдения, использовалась процедура одномерного дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты проверки гипотезы о достоверности различия средних значений сердечного выброса (СВ) между 3 группами пациентов, полученные в ходе дисперсионного анализа ANOVA, свидетельствуют об отсутствии статистически значимого различия этого показателя в каждой контрольной точке регистрации за весь период наблюдения, что позволило анализировать динамику СВ в общей выборке, объединив все 3 группы (Таблица 41).

Таблица 41 – Результаты динамического контроля сердечного выброса у вошедших в исследование третьего этапа пациентов с тяжелой травмой, которым выполнялся маневр мобилизации альвеол разными способами

<i>Время</i>	<i>Сердечный выброс, л/мин</i>		
	<i>I группа</i>	<i>II группа</i>	<i>III группа</i>
До рекрутмента	4,9±1,9	5,6±1,3	5,5±3,8
Во время рекрутмента	3,4±1,3	3,6±1,4	3,4±2,3
После рекрутмента	3,8±1,6	4,6±1,7	4,3±2,8
Через 30 минут	4,1±1,5	4,7±1,5	4,5±2,7
Через 1 час	4,4±1,8	4,9±1,4	4,7±3,7
Спустя 2 часа	5,4±3,9	5,1±1,4	4,5±1,5
1-е сутки	5,3±1,4	6,0±1,4	5,1±1,4
2-е сутки	5,0±1,8	5,6±1,0	5,3±1,6

На Рисунке 34 представлены результаты динамического контроля сердечного выброса в объединенной когорте вошедших в исследование третьего этапа пациентов с тяжелой травмой вне зависимости от способа рекрутмента альвеол. Маневр мобилизации альвеол приводил к снижению сердечного выброса: если до его начала показатель сердечного выброса составлял $5,3 \pm 2,5$ л/мин, то во время мобилизации он уменьшался до $3,6 \pm 1,7$ л/мин. Различия были статистически значимы ($p < 0,0001$). При этом восстановление данного показателя до сопоставимых величин с таковым до старта маневра рекрутмента происходило по прошествии 2 часов. Значения сердечного выброса на 24 и 48 часах не имели статистически достоверных различий с исходным средним значением (см. Рисунок 34).

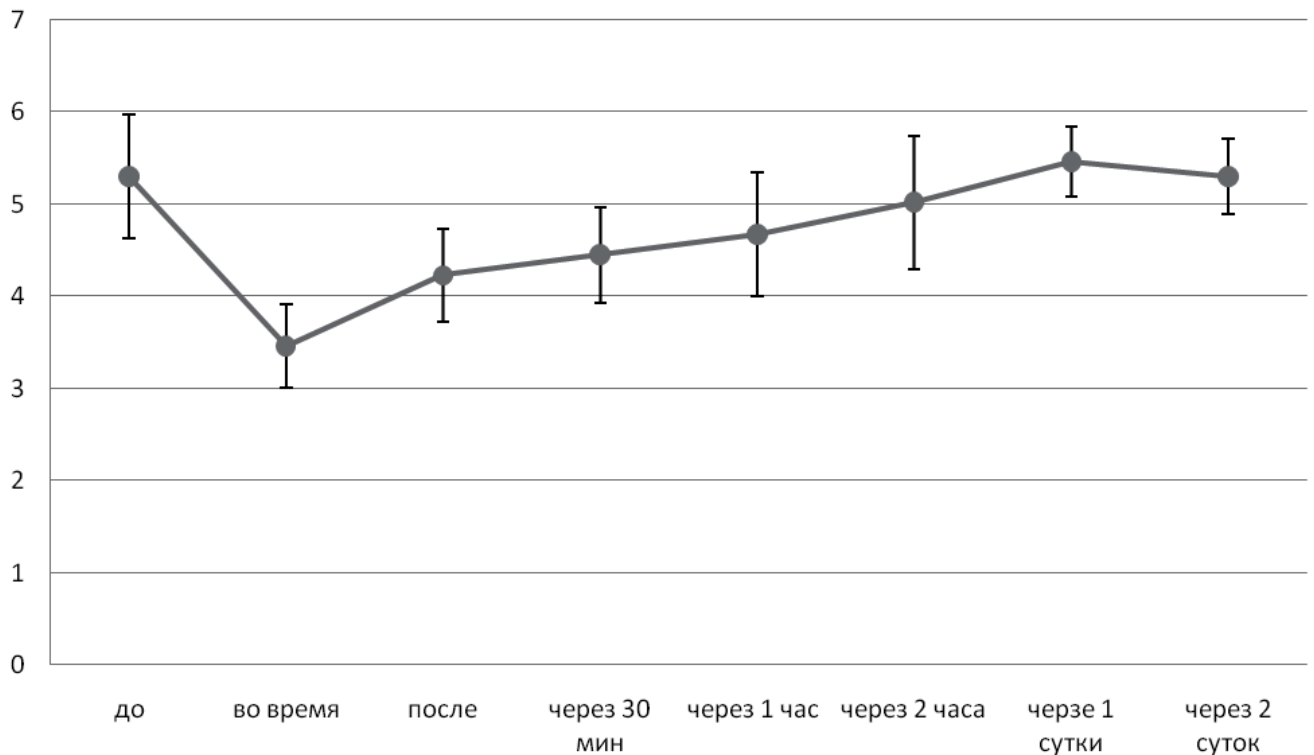


Рисунок 34 – Результаты динамического контроля сердечного выброса в общей когорте вошедших в исследование третьего этапа пациентов с тяжелой травмой вне зависимости от способа рекрутмента альвеол (л/мин).

В Таблице 42 представлены результаты динамического контроля сердечного индекса у вошедших в исследование третьего этапа пациентов с тяжелой травмой, которым выполнялся маневр мобилизации альвеол разными способами. Статистически значимых отличий между группами сравнения ни на одном этапе наблюдений выявлено не было.

Таблица 42 – Результаты динамического контроля сердечного индекса у вошедших в исследование третьего этапа пациентов с тяжелой травмой, которым выполнялся маневр мобилизации альвеол разными способами.

Время	СИ, л/мин/м ²		
	I группа	II группа	III группа
до рекрутмента	2,6±1,1	2,7±0,7	2,9±1,9
во время рекрутмента	1,7±0,7	1,7±0,6	1,9±1,2
после рекрутмента	1,9±0,7	2,2±0,8	2,1±1,1
через 30 минут	2,1±0,8	2,3±0,7	2,2±1,2
через 1 час	2,2±0,8	2,4±0,6	2,3±1,8
спустя 2 часа	3,0±2,6	2,5±0,6	2,3±0,9
1 сутки	2,8±0,8	2,9±0,7	2,7±0,8
2 сутки	2,6±1,0	2,6±0,6	2,8±0,9

На Рисунке 35 представлены результаты динамического контроля сердечного индекса в общей когорте вошедших в исследование пациентов вне зависимости от способа выполнения маневра мобилизации альвеол. Средние показатели сердечного индекса идентично показателям сердечного выброса во время маневра были статистически значимо меньше, чем до его начала. Так, если в начале исследования данный показатель составил $2,7 \pm 1,3$ л/мин/м², то во время мобилизации он уменьшился до $1,8 \pm 0,9$ л/мин/м². Разница имела статистически значимый характер ($p < 0,0001$). К сопоставимому по сравнению с начальным показателем уровню сердечный индекс возвращался, начиная со второго часа после применения маневра мобилизации альвеол (см. Рисунок 35). Средние значения сердечного индекса на 24 и 48 часах статистических достоверных различий с исходными значениями не имели.

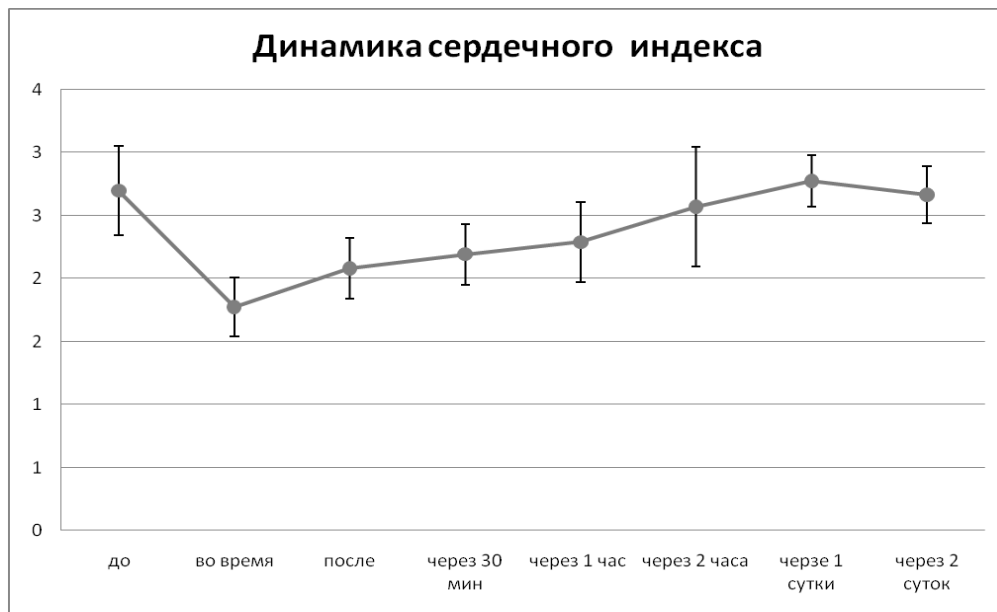


Рисунок 35 – Результаты динамического контроля сердечного индекса в общей когорте вошедших в исследование третьего этапа пациентов с тяжелой травмой вне зависимости от способа рекрутмента альвеол (л/мин/м²).

Гипотеза о статистической достоверности различия средних для трех групп пациентов проводилась с помощью одномерного дисперсионного анализа ANOVA в каждой контрольной точке наблюдения. Исследование динамики средних значений показателей пациентов в течение периода наблюдения проводилось путем измерения и расчета средних значений каждого исследуемого показателя до, во время, через 0,5; 1; 2; 24 и 48 часов после выполнения маневра мобилизации.

Для проверки гипотезы о статистической достоверности различия между средними значениями, полученными в контрольных точках за весь период наблюдения, использовалась процедура одномерного дисперсионного анализа ANOVA. Отрицательное влияние маневра «открытия» альвеол отражалось и в схожих изменениях АД среднего во всех трех изучаемых группах, между которыми дисперсионный анализ достоверных различий не выявил (Таблица 43).

Снижение среднего значения АД среднего наблюдалось с $93,0 \pm 13,6$ мм рт. ст. перед маневром «открытия» альвеол до $80,7 \pm 17,5$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) во время проведения. Однако рассчитанное по данным, полученным через час после маневра «открытия» альвеол, среднее значение этого показателя ($92,2 \pm 12,9$) не имело статистически значимого различия с исходным и к концу наблюдения

(48 часов) достоверно не различаясь от исходных данных (Рисунок 36).

Таблица 43 – Динамика АД среднего в изучаемых группах больных

Время	АДср, мм.рт.ст.		
	I группа	II группа	III группа
до рекрутмента	91,6±12,5	95,9±14,0	91,4±14,6
во время рекрутмента	85,7±15,5	76,2±18,2	80,4±18,0
после рекрутмента	86,6±14,0	89,0±17,4	87,2±14,7
через 30 минут	89,0±11,3	92,2±15,7	89,3±14,1
через 1 час	91,5±10,3	94,3±13,5	90,1±14,9
спустя 2 часа	90,2±10,4	94,1±13,0	93,2±13,3
1 сутки	90,3±11,8	90,2±13,5	93,7±11,0
2 сутки	90,4±11,8	93,3±10,8	92,4±10,7

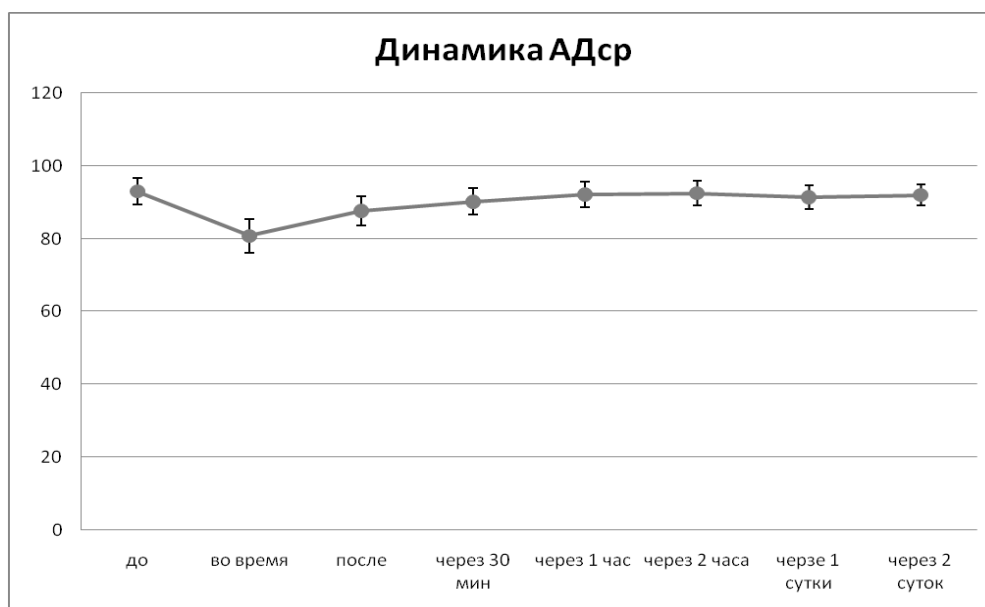


Рисунок 36 – Результаты динамического измерения среднего артериального давления у вошедших в исследование пациентов с тяжелой травмой общей когорты вне зависимости от способа выполнения маневра мобилизации альвеол (мм рт. ст.)

Гипотеза о статистической достоверности различия средних для трех групп пациентов проводилась с помощью одномерного дисперсионного анализа ANOVA в каждой контрольной точке наблюдения. Исследование динамики средних значений показателей пациентов в течение периода наблюдения проводилось путем измерения и расчета средних значений каждого исследуемого показателя до, во время, через 0,5; 1; 2; 24 и 48 часов после выполнения маневра мобилизации.

Для проверки гипотезы о статистической достоверности различия между средними значениями, полученными в контрольных точках за весь период наблюдения, использовалась процедура одномерного дисперсионного анализа ANOVA. Статистически значимых отличий в частоте сердечных сокращений у вошедших в исследование третьего этапа пациентов, которым рекрутмент альвеол выполнялся разными режимами, установлено не было (Таблица 44).

Таблица 44 – Результаты динамического контроля частоты сердечных сокращений у вошедших в исследование третьего этапа пациентов с тяжелой травмой, которым выполнялся маневр мобилизации альвеол разными способами

Время	ЧСС, уд./мин		
	I группа	II группа	III группа
до рекрутмента	90,0±21,8	96,4±19,1	100,1±22,4
во время рекрутмента	98,7±17,5	97,9±19,8	102,0±22,0
после рекрутмента	94,3±20,6	98,8±17,6	101,8±21,8
через 30 минут	92,4±23,0	101,7±16,5	99,4±21,0
через 1 час	91,0±23,2	102,4±15,3	98,1±20,0
спустя 2 часа	95,2±22,3	102,0±14,5	100,1±17,7
1 сутки	98,1±13,1	101,9±13,6	97,1±12,7
2 сутки	95,3±13,3	93,6±11,0	95,6±10,1

В объединенной когорте пациентов вне зависимости от режима мобилиза-

ции частота сердечных сокращений, составлявшая до проведения рекрутмента $95,5 \pm 21,2$ уд./мин., увеличивалась во время проведения маневра до $99,5 \pm 19,6$ уд./мин., а спустя 0,5 часа после завершения процедуры – до $97,8 \pm 20,4$ уд./мин., соответственно ($p > 0,08$). Различие среднего значения исходных измерений ЧСС и данных, зарегистрированных через 30 минут после маневра «открытия» альвеол, статистически не значимы, что указывает на возврат уровня ЧСС в среднем к исходным цифрам (Рисунок 37).

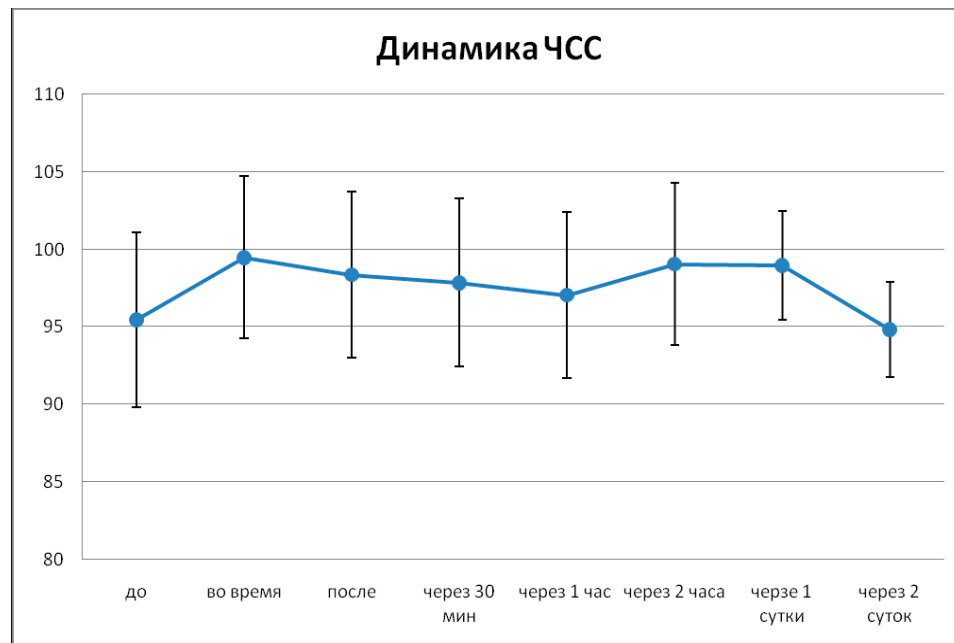


Рисунок 37 – Результаты динамического измерения частоты сердечных сокращений у вошедших в исследование пациентов с тяжелой травмой общей когорты вне зависимости от способа выполнения маневра мобилизации альвеол (уд./мин)

Каких-либо гемодинамических осложнений и нежелательных реакций, включая выраженные изменения сердечного ритма, связанных с выполнением маневра рекрутмента альвеол, зарегистрировано не было.

5.3.2 Показатели доставки кислорода к тканям

Гипотеза о статистической достоверности различия средних для трех групп пациентов проводилась с помощью одномерного дисперсионного анализа ANOVA в каждой контрольной точке наблюдения. Исследование динамики средних значений показателей пациентов в течение периода наблюдения проводилось путем измерения и расчета средних значений каждого исследуемого показателя

до, во время, через 0,5; 1; 2; 24 и 48 часов после выполнения маневра рекрутмента.. Для проверки гипотезы о статистической достоверности различия между средними значениями, полученными в контрольных точках за весь период наблюдения, использовалась процедура одномерного дисперсионного анализа ANOVA. Такой же подход использовался при анализе всех показателей в этом подразделе. Во всех группах не было выявлено статистически значимых различий в транспорте O_2 (Таблица 45).

Таблица 45 – Результаты динамической оценки транспорта O_2 у вошедших в исследование третьего этапа пациентов с тяжелой травмой, которым выполнялся маневр мобилизации альвеол разными способами

Время	DO_2 мл/мин/м ²				
	I группа	II группа	III группа	p	Итого
до рекрутмента	709,5±297,5	804,9±217,3	811,7±638,3	0,712	775,4±420,5
во время рекрутмента	515,6±198,8	530,6±192,2	515,4±425,1	0,983	520,5±287,6
после рекрутмента	569,8±211,9	675,5±244,7	661,7±421,3	0,533	636,8±306,2
через 30 минут	633,4±223,3	695,2±224,2	699,1±500,5	0,811	676,6±338,7
через 1 час	663,7±274,9	714,9±227,8	742,1±710,4	0,869	706,7±455,0
спустя 2 часа	827,0±605,3	740,7±239,0	664,6±224,7	0,512	745,7±397,7
1 сутки	771,4±200,3	864,2±302,3	759,3±278,5	0,424	797,1±262,6
2 сутки	670,2±234,1	758,8±236,8	743,2±215,4	0,492	721,2±227,7

Если до начала процедуры рекрутмента показатель доставки O_2 составлял в среднем $775\pm420,5$ мл/мин/м², то во время выполнения маневра он снизился до $520\pm287,7$ мл/мин/м² (различия статистически значимы – $p < 0,0001$). Уже через 1 час после выполнения маневра мобилизации показатель повышался до $706,8\pm455,0$ мл/мин/м². На данном временном этапе различия все еще оставались

статистически значимыми, но на последующих точках уже достоверно не различались с показателями до начала маневра (Рисунок 38).

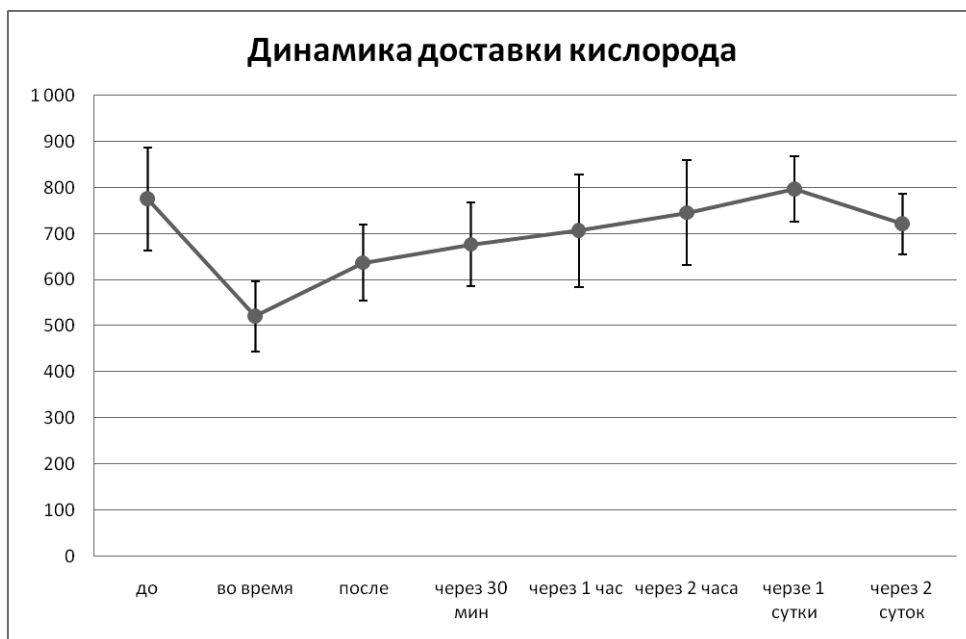


Рисунок 38 – Динамика доставки кислорода (мл/мин/м²)

Таблица 46 – Результаты динамической оценки сыывороточной концентрации лактата у вошедших в исследование третьего этапа пациентов с тяжелой травмой, которым выполнялся маневр мобилизации альвеол разными способами.

Время	Лактат (ммоль/л)			
	I группа	II группа	III группа	P
до рекрутмента	1,9±1,7	1,3±0,7	1,8±1,5	0,765
во время рекрутмента	1,8±2,1	1,3±0,8	1,5±0,8	0,853
после рекрутмента	1,9±0,8	1,2±0,8	1,4±0,8	0,791
через 30 минут	1,6±1,9	1,1±0,8	1,3±0,6	0,891
через 1 час	1,6±1,9	1,1±0,7	1,3±0,7	0,839
спустя 2 часа	1,6±1,8	1,1±0,7	1,4±0,7	0,850
1 сутки	1,5±1,4	1,1±0,5	1,9±1,7	0,819
2 сутки	1,5±1,4	1,2±0,9	1,7±1,2	0,820

Показатели средних значений лактата в исследуемых нами группах при статистическом дисперсионном анализе достоверно не различались (Таблица 46).

Исходное среднее значения содержание лактата плазмы крови до маневра «открытия» альвеол $1,7 \pm 1,4$ ммоль/л. Во время проведения маневра отмечалось недостоверное снижение уровня лактата до $1,5 \pm 1,4$ ммоль/л ($p < 0,07$) от исходного, с дальнейшим уменьшением после маневра – $1,4 \pm 1,3$ ммоль/л ($p < 0,001$), через 30 минут – $1,3 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,003$), через 1 час – $1,4 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,004$), через 2 часа – $1,4 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,006$) (сравнивали с исходным показателем). На 1-е сутки среднее значение данного показатель составлял $1,5$ ммоль/л $\pm 1,3$ ($p > 0,3$), и к концу 2-х суток $1,5 \pm 1,2$ ($p > 0,1$) статистически значимого различия средних между этими точками регистрации на данной выборке получено не было (Рисунок 39).

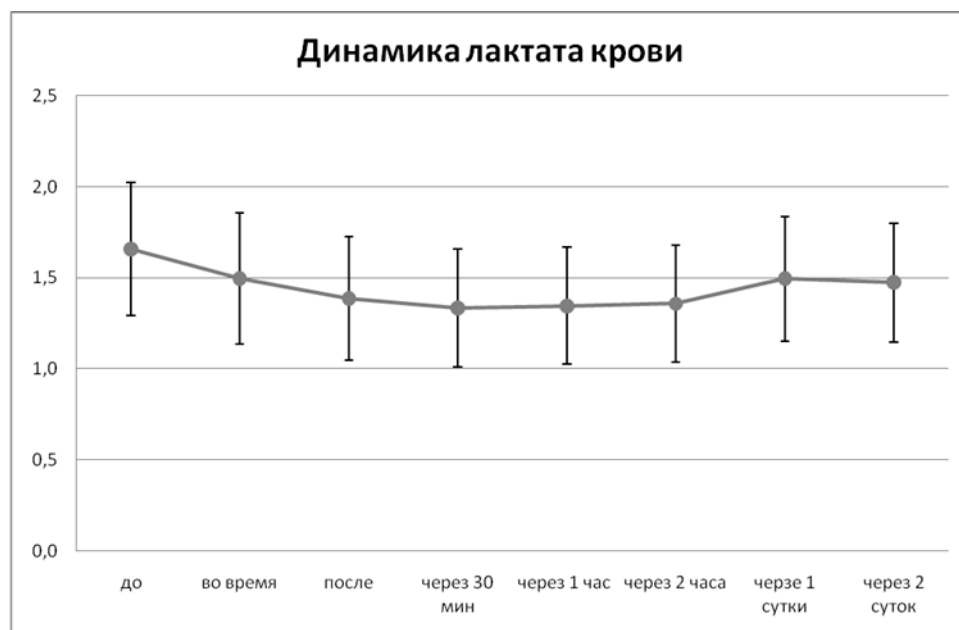


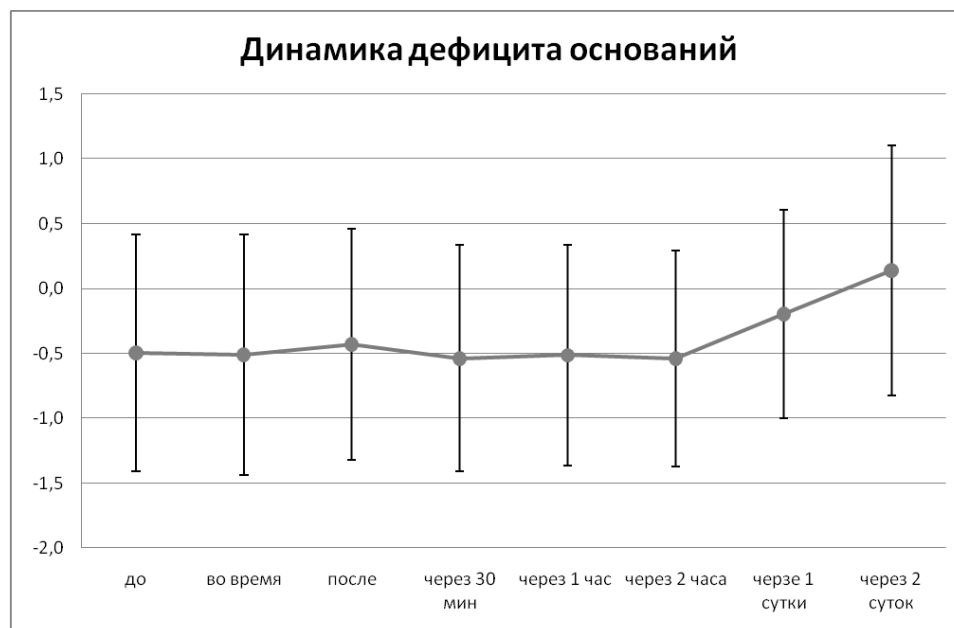
Рисунок 39 – Динамика изменения сывороточных концентраций лактата в объединенной когорте вошедших в исследование пациентов с тяжелой травмой, которым выполнялся маневр мобилизации альвеол разными способами (ммоль/л)

Показатель дефицита оснований во всех трех группах был сопоставим, достоверно статистически не различаясь (Таблица 47).

За время контроля средние значения показателя дефицита оснований (48 часов) не было получено статистически значимых различий между средними значениями дефицита оснований в контрольных точках регистрации этого показателя, рассчитанными на общей выборке (Рисунок 40).

Таблица 47 – Динамика дефицита оснований в изучаемых группах больных

Время	ВЕ (ммоль/л)			
	I группа	II группа	III группа	P
до рекрутмента	-0,1±4,1	-0,1±2,8	-1,2±3,4	0,845
во время рекрутмента	-0,4±3,9	-0,2±2,8	-0,9±3,7	0,822
после рекрутмента	-0,1±3,2	0,0±3,0	-1,1±4,0	0,796
через 30 минут	-0,2±3,2	-0,4±2,7	-1,1±3,8	0,791
через 1 час	-0,1±3,4	-0,4±2,5	-1,0±3,6	0,698
спустя 2 часа	-0,1±3,4	-0,4±2,3	-1,1±3,6	0,803
1 сутки	-0,4±3,1	0,3±2,0	-0,5±3,8	0,851
2 сутки	0,2±3,3	0,1±3,8	0,1±3,5	0,8237

**Рисунок 40** – Динамика дефицита оснований (ммоль/л)

Достаточная монотонность полученной кривой (Рисунок 41) (отсутствие на ней заметных участков плато и резких снижений) может указывать на отсутствие каких-либо «критических» сроков для рассматриваемых больных, иными словами, вероятность, что каких-то «критических» сроков для рассматриваемых боль-

ных нет – вероятность смерти для больного в ОРИТ примерно одинакова для любого срока нахождения.

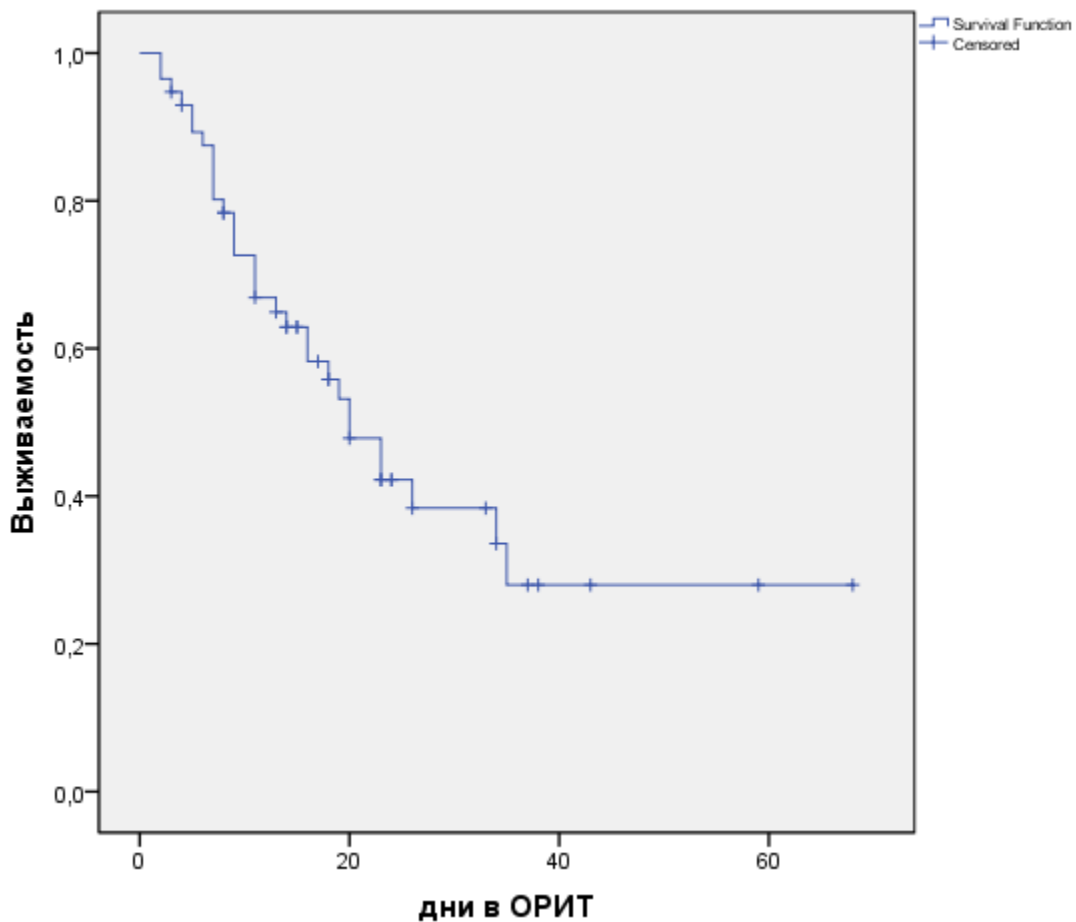


Рисунок 41– Анализ выживаемости по методу Каплан – Мейер

Выводы к главе 5

Статистический анализ данных, проведенный с использованием метода одномерного дисперсионного ANOVA, позволил получить результаты, указывающие на неимение статистически значимых различий между средними значениями исследуемых показателей у вошедших в исследование пациентов, вне зависимости от применявшегося им метода рекрутмента альвеол.

В данной работе была показана эффективность маневра «открытия» альвеол, выражающаяся в значимом увеличении респираторного индекса от $195,4 \pm 36,5$ мм рт. ст. до $283,8 \pm 78,4$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и показателя сатурации от 94,9 до 97,8 % ($p < 0,0001$) относительно исходного во всех группах ($p < 0,0001$). Для сохранения достигнутого повышения требовалось использование высокого РЕЕР, в среднем на

уровне $12,5 \pm 2,2$ см H₂O; ($p < 0,0001$) в сравнении с исходным уровнем РЕЕР.

К положительным результатам можно также отнести и изменения биомеханических свойств легких: статистически проверенное возрастание податливости с $57,1 \pm 14,0$ мл/см вод. ст. до $77,8 \pm 22,4$ мл/см вод. ст. ($p < 0,001$) и снижение сопротивления легочной ткани $10,1 \pm 2,6$ см вод. ст./л/с до $8,0 \pm 3,0$ см вод. ст./л/с ($p < 0,001$).

При оценке степени тяжести острого повреждения легких во всех группах по шкале LIS в течении трех суток отмечается снижение выраженности ОПЛ в среднем с $1,6 \pm 0,4$ балла в 1 сутки до $1,3 \pm 0,5$ балла ($p < 0,0001$) на 3 сутки.

Одной из задач проводимого исследования являлась оценка силы воздействия, в зависимости от применяемого маневра «открытия» альвеол, на гемодинамический профиль участвующих в исследовании больных.

Во всех группах сравнения маневр рекрутмента альвеол способствовал значимому уменьшению сердечного выброса по сравнению с таковым до начала маневра с $5,3 \pm 2,5$ л/мин. до $3,6 \pm 1,7$ л/мин. ($p < 0,0001$), с последующим восстановлением показателя через 2 часа.

У пациентов на фоне маневра рекрутмента альвеол имело место уменьшение среднего артериального давления: составляя перед началом $93,0 \pm 13,6$ мм рт. ст., оно во время ее выполнения снижалось до $80,7 \pm 17,5$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), повышаясь обратно до сопоставимых с начальным значений через один час после выполнения маневра рекрутмента.

Изменение частоты сердечных сокращений наблюдалось во время выполнения маневра мобилизации и не было долговременным.

Во время выполнения маневра мобилизации отмечалось снижение транспорта O₂: если до старта процедуры данный показатель составлял $775 \pm 420,5$ мл/мин/м², то во время ее выполнения он уменьшался до $520 \pm 287,7$ мл/мин/м², увеличиваясь спустя один час до $706,8 \pm 455,0$ мл/мин/м² ($p = 0,01$) и в последующих точках наблюдения значимо не различаясь с таковым на момент до маневра. Такая динамику транспорта O₂, вероятно, сопутствует снижению показателя сердечного выброса.

Связанных с выполнением маневра рекрутмента альвеол исследованными способами осложнений и нежелательных реакций, включая патологические изменения сердечного ритма и пневмоторакса, установлено не было.

Таким образом, оценка эффективности и безопасности разных способов выполнения маневра открытия альвеол у пациентов в критических состояниях продемонстрировала, что он может быть рекомендован на ранних стадиях внелегочного ОРДС, независимо от методики проведения.

Глава 6. ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

По показателям проведенного исследования распространенности инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии в РФ (А. В. Руднов, 2011) [13], 46,6% от всех встречающихся в ОРИТ инфекций представляют собой ВБИ, при этом в ходе интенсивной терапии они манифестируют у 18,9% больных. Более того, из находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии пациентов с ВБИ в 62% случаев были установлены нозокомиальные суперинфекции [13].

Одним из ключевых типов инфекционных заболеваний, обусловленных медицинским вмешательством в условиях ЛПУ, признана нозокомиальная пневмония. Риск летального исхода при НП гораздо выше, чем при других нозокомиальных инфекциях [9].

В настоящее время выделяют следующие клинически значимые формы ГСО при проведении ИВЛ:

1) нозокомиальный трахеобронхит, сопряженный с выполнением ИВЛ (вентилятор-ассоциированный трахеобронхит). Его критериями являются развитие через двое суток и позже после начала выполнения искусственной вентиляции легких у пациентов с интактными на момент введения эндотрахеальной трубки легкими;

2) ВАП (НК, обусловленная проведением респираторной поддержки) К критериям ВАП относятся развитие пневмонии через двое суток и позже после начала выполнения искусственной вентиляции легких у пациентов с интактными на момент введения эндотрахеальной трубки легкими трубки [11].

6.1 Характеристика клинических наблюдений

Проспективное клиническое исследование включало 112 пациентов ОРИТ 18 до 78 лет (средний возраст – $49,3 \pm 13,8$ лет), на искусственной вентиляции легких продолжительностью свыше двух суток Распределение пациентов по полу и возрасту, нозологическим характеристикам представлено в Таблицах 48 и 49.

Таблица 48 – Демографические характеристики вошедших в исследование четвертого этапа больных, n (%)

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	Всего
< 20	10 (10,6)	2 (7,1)	12 (10,7)
21-30	14 (16,7)	11 (39,3)	25 (22,3)
31-40	24 (28,6)	5 (17,9)	29 (25,9)
41-50	19 (22,6)	4 (14,0)	23 (20,5)
51-60	11 (13,1)	4(14,0)	15 (13,5)
61-70	6 (7,1)	2 (7,1)	8 (7,1)
Всего	84 (100,0)	28 (100,0)	112 (100,0)

Таблица 49 – Спектр заболеваний и патологических состояний у вошедших в исследование четвертого этапа больных

Нозология	Число пациентов, n (%)
Черепно-мозговая травма (ЧМТ)	36 (32,1)
Язвенная болезнь желудка с кровотечением	9 (8,0)
Перитонит	44 (39,2)
Острый панкреатит	10 (8,9)
Острая кишечная непроходимость	13 (12,0)
Всего	112 (100,0)

Оценка по шкале тяжести АРАСНЕ II у всех пациентов, принявших участие в данном исследовании четвертого этапа, составила от 10 до 26 баллов (средняя оценка по АРАСНЕ II составила $18,37 \pm 3,4$ балла). Таким образом, тяжесть состояния всех вошедших в исследование больных расценивалась как тяжелая или крайне тяжелая.

Стратификация по показателю времени выполнения искусственной вентиляции легких представлена в Таблице 50: продолжительность ИВЛ была в пределах от 48 часов до 35 суток ($14 \pm 2,6$ суток).

Таблица 50 – Стратификация вошедших в исследование четвертого этапа больных по показателю времени нахождения на искусственной вентиляции легких

Длительность ИВЛ, сутки	Число пациентов, n(%)
< 3	14 (12,5)
3-10	66 (59,0)
11-20	32 (28,5)
Всего	112 (100,0)

6.2 Оценка частоты манифестации нозокомиальной пневмонии и риск-факторов, приводящих к манифестации

В ходе исследования НП установили у 38 больных (33,9%) Распределение частоты пневмонии в зависимости от возраста пациентов приведено в Таблице 51.

Таблица 51 – Распределение частоты развития НП в зависимости от возраста больных

Возраст, годы	Общее кол-во пациентов, n (%)	Кол-во пациентов, у которых развилась пневмония, n (%)	Частота развития пневмонии в соответствующей возрастной группе, (%)
< 20	12 (10,7)	4 (10,5)	33,3
21–30	25 (22,3)	8 (21,1)	32,0
31–40	29 (25,9)	9 (23,7)	31,0
41–50	23 (20,5)	8 (21,1)	34,8
51–60	15 (13,5)	6 (15,8)	40,0
61–70	8 (7,1)	3 (7,9)	37,5
Всего	112 (100,0)	38 (100,0)	33,9

С помощью критерия χ^2 (χ^2) проводили сравнение эмпирического и ожида-

емого распределения пациентов с пневмонией по возрастным категориям и не получили статистически значимого различия между ними ($\chi^2 = 0,298$; $df = 5$; $p = 0,998$). Это позволяет утверждать, что возраст не является фактором риска развития пневмонии, и во всех возрастных категориях частота этого заболевания является сопоставимой.

Также изучали частоту развития пневмонии в зависимости от продолжительности ИВЛ. С помощью метода χ^2 сравнили эмпирическое и ожидаемое распределение частоты развития пневмонии в зависимости от длительности ИВЛ и получили статистически значимое различие между ними ($\chi^2 = 16,8$; $df = 2$; $p = 0,0002$). Это указывает на то, что длительность ИВЛ является статистически достоверным фактором риска развития пневмонии у пациентов, находящихся на ИВЛ. Чем дольше проводится ИВЛ, тем выше частота и вероятность развития нозокомиальной пневмонии была у пациентов (Таблица 52).

Таблица 52 – Частота развития пневмонии в зависимости от продолжительности ИВЛ (сутки, часы)

<i>Длительность ИВЛ,</i>	<i>Общее кол-во пациентов, n (%)</i>	<i>Кол-во пациентов, у которых развилась пневмония, n (%)</i>	<i>Частота развития пневмонии в соответствующей возрастной группе (%)</i>
Сутки			
< 3	14 (12,5)	1 (2,6)	7,1
3–10	66 (59,0)	15 (39,5)	22,7
11–20	32 (28,5)	22 (57,9)	68,8
Всего	112 (100,0)	38 (100,0)	33,9
Часы			
< 72	14 (12,5)	1 (2,6)	7,1
≥ 72	98 (59,0)	37 (39,5)	37,8
Всего	112 (100,0)	38 (100,0)	33,9

В ходе исследования также оценили, насколько часто НП манифестирует у больных в зависимости от времени на искусственной вентиляции легких: отношение шансов развития пневмонии при сравнении групп пациентов с длительностью

ИВЛ ≥ 72 часов и < 72 составило 7,9 (1,0; 62,8), что свидетельствует о высокой клинической значимости этого фактора в развитии пневмонии. Критерий χ^2 также показал статистически достоверное различие частот между двумя сравниваемыми группами пациентов ($p = 0,022$). Таким образом, проведение ИВЛ более 72 часов является одним из важных факторов, способствующих развитию нозокомиальной пневмонии.

В эту главу мы посчитали уместным внести данные по влиянию параметров ИВЛ (материал представлен в Главе 4) на частоту развития ВАП. Как в группе пациентов с тяжелой травмой, получавших ИВЛ в традиционном режиме, так и в группе сравнения, получавших респираторную поддержку в протективном режиме, вентилятор-ассоциированная пневмония манифестировала уже на третий день после начала ИВЛ. Хотя доля различалась более чем в два раза, 7,7 % от общего количества пациентов в первой группе, 2,6 % – во второй, соответственно), различия не носили достоверный характер ($p = 0,078$). На пятый день проведения респираторной поддержки доля больных с ВАП существенно увеличилась: из общего числа участников исследования обеих групп в 76 больных 40 (52,6%) из них к этому сроку имели НП (Рисунок 42).

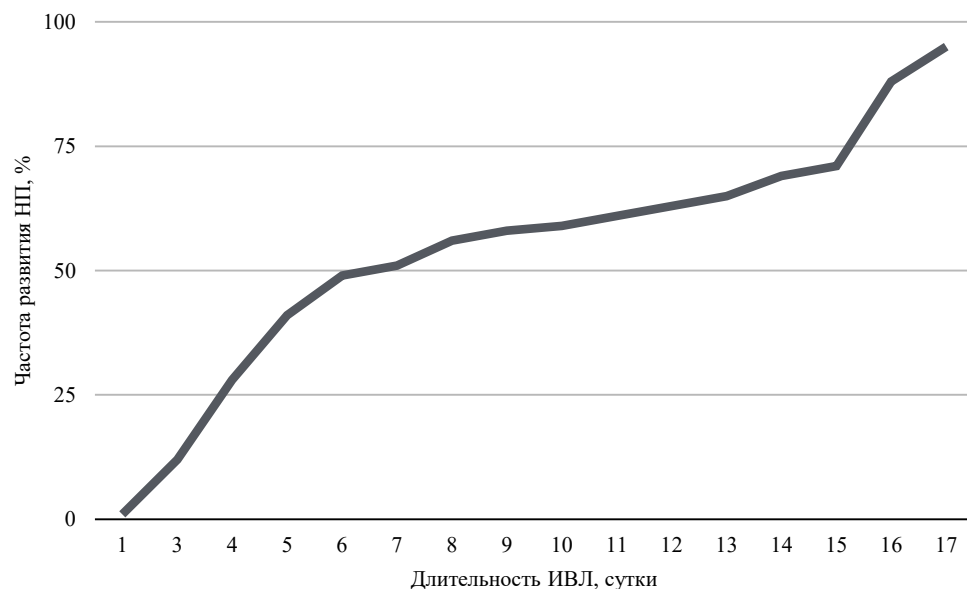


Рисунок 42 – Оценка частоты развития НП у пациентов с тяжелой травмой, получавших респираторную поддержку в традиционном и протективном режимах

При анализе по группам (группа 1 – пациенты с тяжелой травмой на ИВЛ в

традиционном режиме, группа 2 – пациенты с тяжелой травмой на ИВЛ в протективном режиме) видно, что в группе 1 частота развития ВАП на пятый день наблюдений оказалась максимальной и составила 84%. В группе 2 на пятый день данный показатель составил 23%, а максимальным он стал на седьмые сутки, достигнув 38,46%. Далее последовало значительное снижение частоты развития ВАП в обеих группах, после чего на 13-й день зафиксирован новый рост, более выраженный у пациентов, получавших респираторную поддержку в традиционном режиме (группа 1), составив 57,5%. Таким образом, у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ существует высокая вероятность развития рецидива ВАП через две недели после ее начала, что следует принимать во внимание в клинической практике (Рисунок 43).

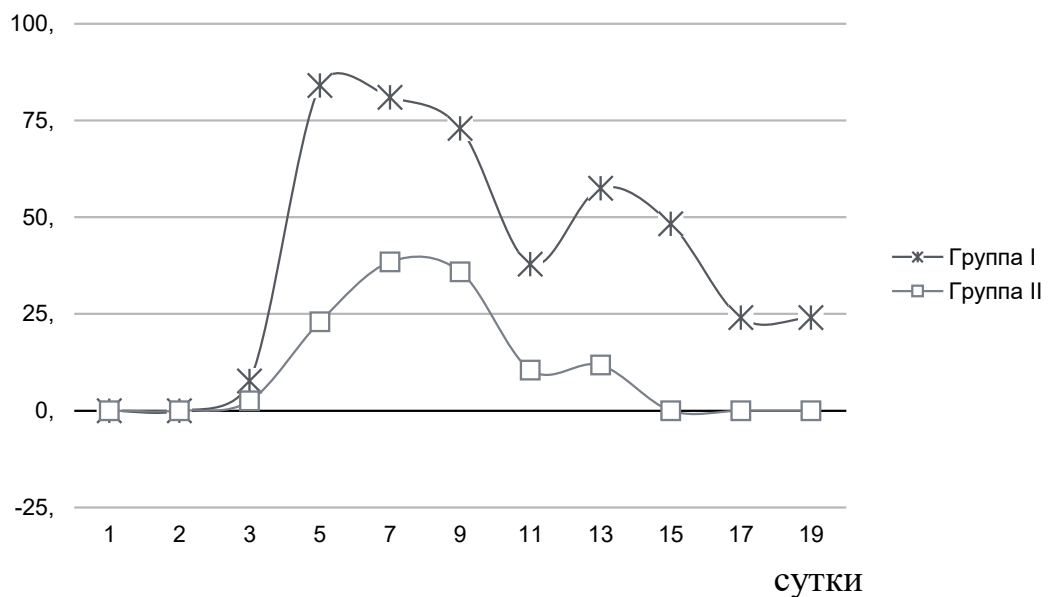


Рисунок 43 – Динамика частоты развития пневмонии у пациентов I и II группы

С целью установить клиническую и статистическую значимость различия тяжести ВАП между двумя группами пациентов к концу определенных суток на протяжении всего периода наблюдения был проведен многофакторный дисперсионный анализ (2 фактора: режим ИВЛ и продолжительность ИВЛ) показателя ДОП у пациентов выборки (Рисунок 44).

Анализ выявил, что у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ с традиционным режимом, балльная оценка по шкале ДОП была статистически значимо более высокой по сравнению с получавшими респираторную поддержку в протективном ре-

жиме с третьего по девятый и с тринадцатого по пятнадцатый дни участия в исследовании. Интересно, что профиль тяжести ВАП по шкале ДОП на Рисунке 44 подобен профилю частоты развития пневмонии на Рисунке 43.

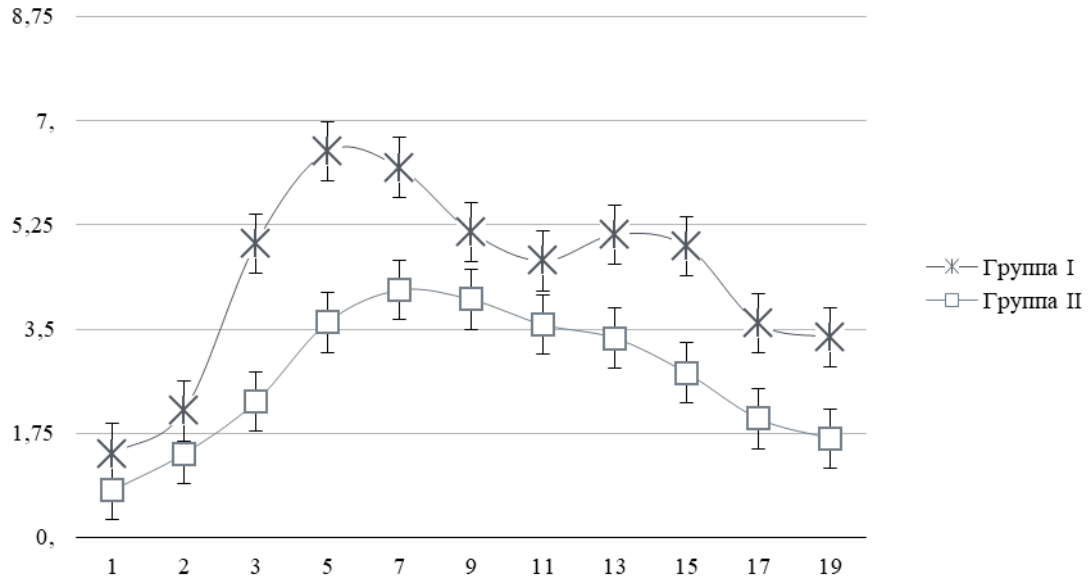


Рисунок 44 – Тяжесть пневмонии в группах по шкале ДОП (сутки)

Для проверки предположения о различии средних оценок тяжести пневмонии (ДОП) между группами с «традиционным» и «протективным» режимом ИВЛ мы использовали кросстабуляцию и непараметрический метод χ^2 . Тяжесть ВАП в группе 1 и группе 2 сравнивали на сроках, выявленных в качестве наиболее критичных при оценке частоты развития и тяжести пневмонии (см. Рисунки 43 и 44, соответственно). Результаты представлены в Таблице 53.

Было установлено, что пациенты из группы 1 имели более тяжелую вентилятор-ассоциированную пневмонию, нежели пациенты из группы 2. При этом у наибольшего количества больных как в группе 1, так и в группе 2 степень тяжести ВАП являлась умеренной. Тяжелая вентилятор-ассоциированная пневмония имела место у наибольшего количества больных, включенных в группу 1, на девятый, а в группу 2 – на одиннадцатый день респираторной поддержки. Крайне тяжелая вентилятор-ассоциированная пневмония имела место только в группе 1, где она прогрессировала у двух получавших респираторную поддержку пациентов на седьмые-девятые сутки на ИВЛ.

Таблица 53 – Результаты анализа тяжести вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном (группа 1) и протективном (группа 2) режимах.

Кол-во больных с пневмонией умеренной тяжести, n(%)			
Сутки	I группа	II группа	p (χ^2)
5	28 (75,5)	9 (23,0)	< 0,0001
7	24 (64,8)	13(33,3)	0,006
9	18 (48,6)	12 (30,8)	0,110
11	12 (32,4)	4 (10,5)	0,019
13	17 (51,5)	0 (0,0)	-
15	12 (41,4)	0 (0,0)	-

Таблица 54 – Корреляционные связи между прогрессированием вентилятор-ассоциированной пневмонии и ее риск-факторами

Факторы	Коэффициент корреляции Пирсона	Оценка степени корреляционной связи	p
«Традиционный» режим ИВЛ	0,63	сильная	0,0001
ОПЛ	0,45	средняя	0,0001
Шкала комы Глазго ≤ 7 баллов	0,35	средняя	0,023
APACHE II >15 баллов	0,125	слабая	0,28

Таблица 54 содержит результаты парного корреляционного анализа с целью поиска взаимосвязи между прогрессированием вентилятор-ассоциированной пневмонии и риск-факторов ее развития. Сильная прямая корреляция была идентифицирована между прогрессом вентилятор-ассоциированной пневмонии и выполнением респираторной поддержки с использованием традиционного режима.

Прямая корреляционная связь средней силы установлена также между прогрессом вентилятор-ассоциированной пневмонии, показателями по шкале LIS и показателями состояния сознания по шкале Глазго. Корреляции с балльной оценкой по шкале APACHE II выявлено не было.

На основе полученных после анализа данных, мы можем сделать вывод, что у находящихся в критическом состоянии пациентов с интактными респираторными органами вероятность развития и тяжесть вентилятор-ассоциированной пневмонии больше обусловлены наличием повреждения легких, включая вентилятор-ассоциированное, нежели от тяжести состояния до начала искусственной вентиляции легких.

В Таблице 55 приведены риск-факторы манифестации вентилятор-ассоциированной пневмонии у поступивших в ОРИТ на ИВЛ больных с интактными легкими, находящихся в критическом состоянии, на пятый-седьмой день респираторной поддержки. Установлена взаимосвязь использования увеличенного дыхательного объема и сниженного положительного давления в конце выдоха с максимальным риском манифестации.

Таблица 55 – Риск-факторы манифестации вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных в критическом состоянии на ИВЛ в разных режимах

Факторы	ОШ	95% ДИ	p
«Традиционный» режим ИВЛ	17,2	5,5 – 54,3	0,0001
«Протективный» режим ИВЛ	0,21	0,102 - 0,45	0,0001
ОПЛ	5,3	1,9 – 14,05	0,001
Длительность ИВЛ более 5 дней	4,3	0,8 – 22,8	0,045
Шкала комы Глазго ≤ 7 баллов	1,85	0,73 – 4,6	0,138

Среди больных с имеющимся острым повреждением легких присутствует высокий риск развития ВАП. Также сопоставимый риск присутствует при продолжительности нахождения на ИВЛ свыше пяти дней. Однако показатель ОШ

оценки состояния сознания Глазго и развития ВАП невелик, так что здесь возможно вести речь только о существовании возможной тенденции к взаимосвязи оценки по шкале Глазго и вероятностью развития вентилятор-ассоциированной пневмонии. Таким образом, имеющиеся при нахождении на искусственной вентиляции легких повреждающие факторы способны быть причиной как развития острого повреждения легких, так и более вероятной манифестации НП, в том числе и более тяжелого ее течения.

Результаты проспективного исследования четвертого этапа с включением в анализ 112 пациентов в критическом состоянии, получавших респираторную поддержку, демонстрируют, что тяжесть состояния, верифицируемая объективной оценкой по АРАСНЕ II, имеет основополагающее значение для последующей возможной манифестации НП (Таблица 56). С помощью метода χ^2 мы сравнили эмпирическое и ожидаемое распределение частоты развития нозокомиальной пневмонии в зависимости от оценки по АРАСНЕ II, и получили статистически значимое различие между ними ($\chi^2 = 8,3$; $df = 2$; $p = 0,016$). Это указывает на то, что состояние пациента при поступлении является статистически достоверным фактором риска развития нозокомиальной пневмонии у пациентов. Чем больше баллов набрал больной на момент госпитализации в ОРИТ по АРАСНЕ II, тем более вероятна у него манифестация НП.

Таблица 56 – Сопоставление оценки тяжести по АРАСНЕ II и случаев манифестации пневмонии у пациентов в критическом состоянии на ИВЛ

<i>Тяжесть состояния по АРАСНЕ II, баллы</i>	<i>Общее кол-во пациентов, n (%)</i>	<i>Кол-во пациентов, у которых развилась пневмония, n (%)</i>	<i>Частота развития пневмонии в соответствующей группе баллов по АРАСНЕ (%)</i>
< 15	24 (21,4)	2 (5,3)	8,3
16–20	47 (42,0)	15 (39,5)	31,9
> 20	41 (36,6)	21 (55,3)	51,2
Всего	112 (100,0)	38 (100,0)	33,9

Мы также проанализировали частоту развития пневмонии у пациентов, с оценкой состояния по АРАСНЕ при поступлении $\leq$ и > 15 баллов. Отношение

шансов развития пневмонии при сравнении данных групп пациентов составило 7,6 (1,7; 34,4), что свидетельствует о высокой статистической и клинической значимости этого фактора в развитии пневмонии. Критерий χ^2 также показал статистически достоверное различие частот между двумя сравниваемыми группами пациентов ($p = 0,008$).

Таким образом, оценка состояния пациента по АРАСНЕ при поступлении более 15 баллов является одним из важных факторов, способствующих развитию нозокомиальной пневмонии.

Исследовали ассоциативную связь возраста и частоты развития ВАП у пациентов исследуемой выборки (Таблица 57). Статистически значимых различий между пациентами одной и той же возрастной группы выявлено не было.

Таблица 57 – Результаты оценки взаимосвязи возраста пациента и вероятности развития ВАП

Возраст (годы)	Число пациентов без пневмонии (n=74)		Число пациентов, у которых развилась пневмония (n=38)		p
	n	%	n	%	
До 20	8	10,8	4	10,5	>0,05
21-30	17	22,9	8	21,1	>0,05
31-40	20	27	9	23,7	>0,05
41-50	15	20,2	8	21,1	>0,05
51-60	9	12,1	6	15,8	>0,05
61-70	5	6,7	3	7,9	>0,05

Вентилятор-ассоциированная пневмония была диагностирована у 69,4 больных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с утратой сознания (показатель балльной оценки по шкале Глазго – от трех до девяти).

ти баллов). В то же время у больных, не имеющих вентилятор-ассоциированной пневмонии, только 17,7% составляли больные с утратой сознания на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии. Среди пациентов с НП у 72,5% больных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии, имела место утрата сознания. Указанные различия обладали высокой статистической значимостью ($p < 0,001$). Таким образом, утрата сознания может считаться риск-фактором НП.

Говоря о причинах увеличенной вероятности развития НП у пациентов с утратой сознания, прежде всего следует отметить, что кома во многих случаях обуславливает потребность в искусственной вентиляции легких в течение длительного срока, поскольку относится к сложнообратимым процессам и состояниям. Также таким пациентом с большей вероятностью могут выполнять разнообразные инвазивные медицинские манипуляции [216]. Они, в свою очередь, увеличивают риск развития нозокомиальной инфекции.

Наконец, помимо ИВЛ в течение длительного времени, данная категория пациентов также в течение длительного времени получает нутрициальную поддержку – либо через зонд, либо парентерально, что способствует увеличению вероятности развития ВБИ.

Другой причиной манифестирования нозокомиальной пневмонии у данной категории больных следует признать неоптимальное применение антибиотиков с целью купирования внелегочных инфекций. Так, в рамках выполненного исследования из 112 включенных в него больных показания к началу стартовой АБТ имелись у 67 больных. В Таблице 58 приведены результаты, демонстрирующие, что частота развития пневмонии у больных с неадекватно назначенной АБТ статистически достоверно выше таковой среди пациентов с адекватно назначенной антибактериальной терапией.

Результаты поиска корреляционных связей между развитием пневмонии и ее возможных риск-факторов у пациентов в критическом состоянии на ИВЛ приведены в Таблице 59.

Таблица 58 – Вероятность развития пневмонии у пациентов в критическом состоянии на ИВЛ с неадекватно и адекватно назначенной антибактериальной терапией

<i>Тяжесть состояния по АРАСНЕ II, баллы</i>	<i>Общее кол-во пациентов, n (%)</i>	<i>Кол-во пациентов, у которых развилась пневмония, n (%)</i>	<i>Частота развития пневмонии в соответствующей группе баллов по АРАСНЕ (%)</i>
< 15	24 (21,4)	2 (5,3)	8,3
16–20	47 (42,0)	15 (39,5)	31,9
> 20	41 (36,6)	21 (55,3)	51,2
Всего	112 (100,0)	38 (100,0)	33,9

Таблица 59 – Результаты поиска корреляционных связей развития НП с факторами

<i>Фактор</i>	<i>Коэффициент корреляции Бравэ – Пирсона, r^*</i>	<i>Оценка степени корреляционной связи</i>
ИВЛ больше 72 часов	0,78	Сильная
АРАСНЕ II > 15 баллов	0,46	Средняя
Неадекватная стартовая антибактериальная терапия	0,38	Средняя
Бессознательное состояние (3–7 баллов по шкале Глазго)	0,36	Средняя
<i>Примечание:</i> * – коэффициент корреляции Пирсона, безразмерный индекс в интервале от -1,0 до 1,0 включительно, который отражает степень линейной зависимости между двумя множествами данных.		

Прямая сильная корреляция имела место с временем нахождения на искусственной вентиляции легких в течение более чем трех дней. Корреляция средней степени выраженности была установлена с балльной оценкой тяжести по шкале АРАСНЕ II более 15 баллов, утратой сознания на момент поступления в ОРИТ (оценка по шкале Глазго от трех до семи баллов), а также неадекватной стартовой АБТ. Полученные результаты дают возможность повысить качество мониторинга за пациентами данной категории и разработать подход к своевременному профилактированию и лечению такого осложнения, как развитие НП, в превентивном режиме (см. Таблицу 59).

6.3. Пневмония и летальность у пациентов в критическом состоянии

В Таблице 60 представлены результаты оценки летальности пациентов в кри-

тическом состоянии на ИВЛ в зависимости от наличия вентилятор-ассоциированной пневмонии. Хотя при продолжительности ИВЛ меньше трех суток показатель летальности был выше у пациентов без ВАП, здесь следует принимать во внимание явно недостаточную выборку пациентов на данном сроке. При времени нахождения на ИВЛ свыше трех суток показатель летальности среди пациентов с ВАП составил 40,5, в то время как среди больных на ИВЛ без ВАП – 19,7%. Различия обладали статистической значимостью. Таким образом можно сделать вывод о том, что нозокомиальная пневмония может считаться повышающим летальность риск-фактором у больных в критическом состоянии на ИВЛ в течение длительного периода времени. Такая позиция уже высказывалась ранее [122].

Таблица 60 – Результаты оценки летальности пациентов в критическом состоянии на ИВЛ в зависимости от наличия вентилятор-ассоциированной пневмонии

	<i>ИВЛ менее 72 часов</i>		<i>ИВЛ более 72 часов</i>	
	пациенты с ВАП	пациенты без ВАП	пациенты с ВАП	пациенты без ВАП
Всего больных	1	13	37	61
Умершие	0	1	15	12
Летальность, %	0	7,7	40,5	19,7

В Таблице 61 представлены результаты поиска корреляционных связей летального исхода с риск-факторами у пациентов в критическом состоянии на ИВЛ.

Таблица 61 – Результаты поиска корреляционных связей летальности с риск-факторами

<i>Фактор</i>	<i>Множественный коэффициент корреляции</i>	<i>Оценка степени корреляционной связи</i>
ИВЛ больше 72 часов	0,78	Сильная
APACHE II > 20 баллов	0,48	Средняя
Бессознательное состояние (3–7 баллов по шкале Глазго)	0,42	Средняя
Неадекватная предшествующая антибактериальная терапия	0,36	Средняя

Сильная прямая корреляционная связь была установлена между летальностью и временем нахождения на искусственной вентиляции легких в течение более чем три дня. С таким показателями, как балльная оценка по шкале APACHE II более 20 баллов, утрата сознания (оценка по шкале Глазго от трех до семи баллов), а также неадекватно назначенная стартовая АБТ установленная прямая корреляционная связь средней силы.

Результаты выполненного анализа позволяют улучшить качество контроля состояния пациентов из данной группы и повысить настороженность врачей-клиницистов, вовлеченных в курацию таких пациентов, с тем чтобы своевременно применять комплекс мер по профилактированию и адекватной терапии НП.

6.4 Этиологическая структура вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных в критическом состоянии

Проведено определение микробной структуры пневмонии у 38 пациентов. Возбудителями ВАП, выделенными в день манифестации осложнения, в большинстве являются грамотрицательные неферментирующие бактерии (Таблица 62). Учитывая современные рекомендации (НП у взрослых, 2016), мы отдельно проанализировали спектр возбудителей «ранней» (первые 4 дня ИВЛ) и «поздней» (после 5 суток ИВЛ) ВАП.

Таблица 62 – Возбудители ВАП у больных в критическом состоянии

<i>Возбудитель</i>	<i>Частота выделения, %</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17,4
<i>Escherichia coli</i>	3,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29,7
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	14,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,1
<i>Другие</i>	22

Статистически значимые различия были выявлены по *Staphylococcus aureus* ($p = 0,012$) и частоте ассоциаций возбудителей в группе «поздней» ВАП ($p = 0,012$). В Таблице 63 представлены накопленные данные по динамике инфекционных возбудителей.

Таблица 63 – Возбудители ВАП в зависимости от сроков развития

Возбудитель	Частота выделения, %	
	«Ранняя» ВАП	«Поздняя» ВАП
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15,4	18,6
<i>Escherichia coli</i>	3,3	2,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22,7	36,8
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	12,5	19,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,1	31,5
Другие	22	26

Следует подчеркнуть установленный в ходе научной работы феномен повышения на третий-пятый дни нахождения пациентов в критическом состоянии на ИВЛ частоты верификации у них Гр-микроорганизмов, а к пятым–седьмым суткам – микст-инфекции (Гр– + Гр+) с дополнительной идентификацией стафилококков (Таблица 64).

Таблица 64 – Изменение спектра возбудителей ВАП (%) в течение 3–11 суток

Возбудитель	День манифестации	3	5	7	9	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32	21	11	11	6	4
<i>Escherichia coli</i>	3,3	3	2,8	0	0	0
<i>Kl. pneumoniae</i>	29,7	33,6	35,1	18,8	15	11,9
<i>Ac. baumannii</i>	17,4	22,5	27,6	16	12,3	8
<i>S. aureus</i>	13,1%	15,2	27,8	31,8	35	12
<i>Candida spp.</i>	0	0	1	4	9	12,9

Также было установлено, что к девятому-одиннадцатому дням нахождения на ИВЛ у данной категории больных минимизируется доля Гр-микроорганизмов. Нами выявлен высокий удельный уровень выделения мультирезистентных штаммов (Таблица 65).

Таблица 65 – Резистентность возбудителей ВАП (%)

Антибиотик	Резистентность, %			
	<i>Ac.baumannii</i>	<i>Kl. pneumonia</i>	<i>Ps.aeruginosa</i>	<i>E.coli</i>
Ампикацин	97,7	14,1	16,9	22
Имипенем	97,7	50,4	42,6	0
Меропенем	98,1	51,4	42,6	0
Эртапенем	----	87,6	----	0,6
Цефоперазон/сульбактам	76,3	89,6	35	21
Цефепим	100	96,8	44,8	70,7
Пиперациллин/Тазобактам	99	92,6	-	12,2
Цефтазидим	99	96,7	38,2	73,1
Цефтриаксон	100	97	-	70,3
Ципрофлоксацин	100	95,3	42,6	72,2
Моксифлоксацин	99	74,6	-	67,5
Цефотаксим	100	96,5	-	-
Ампициллин/сульбактам	94	97	-	75,6
Тигициклин	55,3	41,7	-	0
Цефоперазон	-	-	48,6	-
Полимиксин	-	-	0	0

Различия в этиологическом спектре пневмонии у выживших и умерших пациентов представлены в Таблице 66. В ходе исследований не выявлено различий в микробиологическом спектре выживших и умерших больных. Возбудители ВАП у пациентов в критическом состоянии относились к группе грамотрицательных палочек (53,9%).

Таблица 66 – Спектр возбудителей у выживших и умерших пациентов с пневмонией

Возбудитель	Частота выделения в группе выживших пациентов (n=22), %	Частота выделения в группе умерших пациентов (n=16), %	P
<i>Staphylococcus aureus</i>	11,8	13,2	>0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14,2	12,9	>0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28,2	31	>0,05
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21,6	23,2	>0,05
<i>Escherichia coli</i>	3,9	2,7	>0,05

6.5 Стартовая антимикробная терапия вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных в критическом состоянии

Как известно, сейчас активно используются две стратегии АМТ: эскалационная и деэскалационная. Эскалационная стратегия подразумевает смену антибиотика или дополнение второго антибиотика в схему. Деэскалационная стратегия нацелена на прекращение избыточного использования антибиотиков и вместе с этим высокоэффективна в борьбе с нозокомиальными инфекциями. Она включает эмпирическое назначение антибиотика широкого спектра действия в отношении предполагаемых патогенов, после чего осуществляется смена лекарственного препарата на антибиотик с более узким спектром действия, когда результаты клинической оценки эффективности и микробиологического анализа становятся доступны [32]. При этом результаты широкомасштабных исследований демон-

стрируют, что на практике деэскалационная стратегия до конца соблюдается у чуть более чем у 80% пациентов [147].

При вентилятор-ассоциированной пневмонии наиболее рациональным признана именно деэскалационная стратегия с эмпирическим подбором препарата в начале лечения [187, 203]. Принятому в профессиональном сообществе подходу соответствуют результаты собственных научных изысканий, в рамках которых установлено трехкратное снижение уровня летальности у пациентов с политравмой и оценкой по APACHE II > 15 баллов при использовании в клинической практике деэскалационной стратегии, включающей эмпирическое назначение меропенема при развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии [256]. Выделение полирезистентных АМП инфекционных агентов у больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией является еще одним ухудшающим прогноз выживаемости фактором [147]. В этих условиях свой вклад в улучшение результатов терапии и исходов мог бы внести локальный мониторинг инфекционных агентов – возбудителей вентилятор-ассоциированных пневмоний, а также их резистентности к АМТ. Исходя из вышеизложенного, дополнительно проанализировали 97 пациентов с подтвержденным диагнозом ВАП. Подтверждение наличия вентилятор-ассоциированной пневмонии выполнялось на основании лабораторной микробиологической диагностики бронхоальвеолярного лаважа (в 61% случаев) и трахеального аспирата (в 39% случаев). Средний возраст включенных в данное исследование больных составил $39,7 \pm 14,7$ лет. Балльная оценка тяжести по APACHE II составила $17,3 \pm 8,2$ баллов.

6.5.1. Подходы к эмпирическому назначению АМТ

Решения о выборе эмпирической терапии принимались на основе имеющихся данных микробиологического мониторинга во время набора пациентов в данное исследование. Тогда к полирезистентным инфекционным агентам отнесли энтеробактерии, вырабатывающие ферменты бета-лактамазы расширенного спектра, метициллин-резистентный *S. aureus*, синегнойную палочку при наличии резистентности к карбапенему, пиперациклину или цефтазидиму, а также Гр-

спорообразующие ацинетобактеры – *Acinetobacter baumannii* [81].

В Таблице 67 демонстрируются сводные данные по частоте выявляемости полирезистентных к ≥ 3 АМП различных групп инфекционных агентов – возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии

Таблица 67 – Частота выявления полирезистентных к ≥ 3 АМП различных групп инфекционных агентов – возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии (%)

Возбудитель	Всего	Штаммы со множественной Устойчивостью
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	78
<i>Acinetobacter baumannii</i>	29	72
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	73
<i>Escherichia coli</i>	9	48
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	83,3

В Таблице 68 представлены результаты оценки чувствительности инфекционных агентов – возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии – к наиболее используемым в ОРИТ АМП.

Принимая во внимание эти данные, в ходе исследования оценили эффективность трех режимов эмпирической АМТ. Все включенные в него больные были распределены на 3 группы сравнения: группа А получала цефтазидим (суточная доза 6 г) + амикацин (суточная доза 1 г); группа В получала меропенем (суточная доза 3 г) или фиксированную комбинацию цефоперазон/сульбактам (суточная доза 8 г); группа С получала меропенем (суточная доза 3 г) + ванкомицин (суточная доза 2 г) или меропенем (суточная доза 3 г) + линезоцид (суточная доза 1,2 г) или фиксированную комбинацию цефоперазон/сульбактам (суточная доза 8 г) + ванкомицин (суточная доза 2 г) или фиксированную комбинацию цефоперазон/сульбактам (суточная доза 8 г) + линезоцид (суточная доза 1,2 г).

Таблица 68 – Результаты оценки чувствительности инфекционных агентов – возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии к наиболее используемым антибиотикам.

Возбудитель	Амикацин	Цефтазидим	Цефоперазон/ сульбактам	Меропенем	Имипенем/ циластатин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33,8	64,3	72,9	75,3	66,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22,5	60,4	88,9	83,5	67,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35,5	68,9	78,6	86,2	68,2
<i>Escherichia coli</i>	44,1	70,2	88,6	91,3	80,4

Демографическая характеристика пациентов представлена в Таблице 69.

Таблица 69 – Демографическая характеристика вошедших в исследование пациентов

Показатели	Группы по АБ-терапии		
	Группа «А»	Группа «В»	Группа «С»
Число больных	30	37	30
Пол: мужчины/женщины	23/7	29/8	24/6
Средний возраст, годы	37,7±13,7	38,4±12,2	37±13,4
АРАСНЕ II, балл	16,2±2,4	17,1±2,8	18±2,1
Средние сроки проведения ИВЛ до манифестации НП, сутки	4±1,6	4±1,3	4±1,5
Шкала ДОП, балл	8,3±2,1	7,9±1,4	8,2±2,1
Число больных, получавших предшествующую антибактериальную терапию	8 (26,6%)	9 (24,3%)	9 (30,0%)

Отделяемое нижних дыхательных путей оценивали на третий, пятый, седьмой и девятый дни терапии.

Клинический эффект АБТ (длилась от пяти до восьми дней, могла быть

продлена по показаниям) оценивали у получавших АМТ ≥ 5 дней или получивших $\geq 80\%$ цикловой дозы АМТ больных на третий и седьмой дни после начала АБТ – пациентов распределили по принципу «выздоровление» (полное исчезновение всех клинических симптомов и положительная динамика на R-графии); «эффект отсутствует» (включая сюда же рецидивирование инфекционного процесса); «эффект нельзя оценить».

Критериями положительной динамики у включенных в исследование больных с тяжелой травмой на искусственной вентиляции легких считали уменьшение количества лейкоцитов; исчезновение сдвига лейкоцитарной формулы вправо; увеличение индекса оксигенации; улучшение по данным R-графии грудной клетки; положительная динамика при аускультации легких; снижение температуры тела до обычных значений.

Использовали шкалу ДОП. АБТ прекращали по достижении оценки по ДОП < 6 баллов; нормализации температуры тела в течение 2 дней; отсутствие лейкоцитоза и сдвига формулы вправо; положительная динамика на R-грамме грудной клетки; индекс оксигенации > 300 .

Для анализа эффекта АБТ применяли широко применяемые критерии оценки предполагаемая эрадикация (отсутствие пригодного для исследования материала вследствие клинического улучшения – прекращения отделения мокроты и т. п.), эрадикация (отсутствие инфекционного агента во взятом из того же места материале), колонизация (выявление во взятом из того же места материале иных штаммов после 2 дней АМТ на фоне клинических признаков выздоровления), персистирование (невозможность получить эрадикацию вне зависимости, имеют ли место клинические признаки воспаления), суперинфекция (развитие нового инфекционного очага провоцируемого иным инфекционным агентом или резистентным штаммом ранее выявленного, в сочетании с соответствующей клиникой), рецидив (повторная инфильтрация, вызванная ранее выявленным инфекционным агентом в течение пяти дней после прекращения АМТ или в процессе АМТ) [116].

Результаты определения инфекционных агентов – возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии приведены в Таблице 70.

Таблица 70 – Возбудители ВАП, %

Возбудитель	Группа «А»	Группа «В»	Группа «С»
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28,4	25,9	27,6
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	33,7	34,8	36,5
<i>Klebsiella pneumonia</i>	22,1	20,6	18,8
<i>E. coli</i>	18,4	17,6	17,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	39,3 (87)	41,4 (84,5)	38,3 (86)

Частота микст-инфекции в группах сравнения А, В и С составила 34,3%; 33,% и 37,8%, соответственно (различия статистически не значимы).

В Таблице 71 приведены результаты оценки эффективности различных режимов АБТ у включенных в исследование пациентов.

Таблица 71 – Результаты оценки эффективности различных режимов АБТ у включенных в исследование пациентов

	Группа «А»	Группа «В»	Группа «С»
Выздоровление + улучшение, n (%)	16 (53,3)	27 (72,9)*	29 (96,7)*‡
Неэффективность лечения, n %	14 (46,7)	10 (27,1)*	1 (3,3)*‡
Примечание: * достоверные различия в сравнении с группой «А» ($\chi^2= 19,44$, $p = 0,0001$; $\chi^2= 590,25$, $p = 0,0000$); ‡ достоверные различия в сравнении с группой «В» ($\chi^2= 177,51$, $p= 0,0000$)			

При назначении максимальной стратегии стартовой терапии выздоровление и улучшение было достигнуто у 29 (96,7%) пациентов, в то же время у одного больного (3,3%) данная стратегия оказалась неэффективной. Несмотря на добав-

ление флуконазола после выявления *Candida spp.* Данный пациент погиб на восьмой день после развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, сформировав атрибутивную летальность 3,3% в группе С в рамках данного исследования.

В группе В (деэскалационная стратегия) выздоровление или улучшение наблюдалось у 27 больных (72,9%), в то же время у 10 пациентов выбранная стратегия оказалась неэффективной. У данных больных верифицировали наличие метициллин-резистентного золотистого стафилококка, им продолжили АМТ с линезолидом или ванкомицином. В группе В летальный исход был зафиксирован у восьми пациентов (атрибутивная летальность 16,2%), при этом НП явилась причиной гибели шести пациентов.

Таблица 72 – Результаты бактериологической эффективности в отношении вентилятор-ассоциированной пневмонии разных стратегий АБТ у вошедших в исследование пациентов

Режимы	Бактериологическая эффективность				Отсутствие эффекта, %
	Эрадикация, %	Предполагаемая эрадикация, %	Колонизация %	Всего, %	
Группа «А»	20	20	13,3	53,3	46,7
Группа «В»	54,1	13,5	5,3	72,9	27,1
Группа «С»	65,5	31,2	0	96,7	3,3

Среди пациентов, вошедших в группу А, выздоровление или улучшение наблюдалось у 16 больных (53,3%), в то время как лечение было признано неэффективным в основном по причине увеличения балльной оценки по шкале ДОП у 14 больных (46,7%). Клинически это отражалось в негативной динамике течения вентилятор-ассоциированной пневмонии с необходимостью смены препарата при АМТ. В группе А погибло девять пациентов, восемь из них по причине вентилятор-ассоциированной пневмонии, показатель атрибутивной летальности в группе А составил 26,7%.

Результаты бактериологической эффективности в отношении ВАП оцениваемых стратегий АБТ у пациентов групп сравнения приведены в Таблице 72.

Эти результаты сопоставимы с показателями, собранными в ходе оценки клинической эффективности исследуемых стратегий АБТ. Различия в атрибутивной летальности представлены на Рисунке 45.

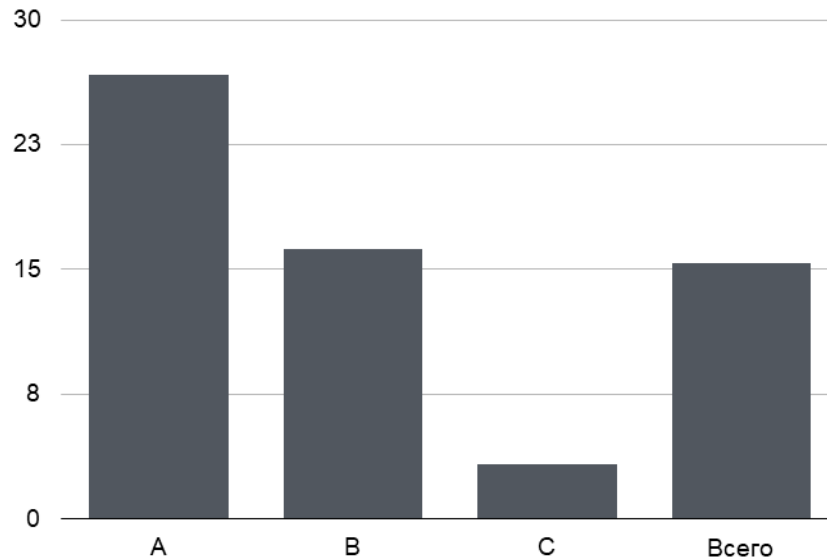


Рисунок 45 – Результаты оценки атрибутивной летальности при применении разных стратегий АБТ у включенных в исследование больных (%)

Атрибутивная летальность при развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии составляет 15,5%. Однако вследствие назначения неадекватной стратегии АМТ гибнет 26,7% пациентов.

При статистическом анализе значимые различия выявлены между группой А и группой В «А» и «В» ($\chi^2 = 8,12$, $p = 0,00438$), группами А и группой С ($\chi^2 = 171,59$, $p = 0,0000$), а также между группой В и группой С ($\chi^2 = 52,15$, $p = 0,0000$).

Таким образом, в ходе выполненного клинического сравнительного проспективного рандомизированного исследования с участием пациентов на ИВЛ выявлена наибольшая эффективность стратегии АМП, предполагающей «максимальный» режим назначения антибиотикотерапии при вентилятор-ассоциированной пневмонии. Деэскалационная стратегия эффективна при ВАП, однако распространение метициллин-резистентного золотистого стафилококка в отделении реанимации и интенсивной терапии, являющемся местом проведения данного исследования, указывает на потребность во включении в схему АМТ

препаратов, обладающих эффективностью против данного инфекционного агента.

Назначение максимальной стартовой АМТ при манифестации вентилятор-ассоциированной пневмонии у критических больных на искусственной вентиляции легких ведет к статистически значимому уменьшению летальности

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования подтвердили, что искусственная вентиляция легких, являясь значимой частью интенсивной терапии критического состояния, сопряжена со значительным количеством осложнений. Для оценки значимости и распространенности проблемы было проведено неинтервенционное мультицентровое исследование с участием 470 пациентов, включая 104 детей до 15 лет.

Наиболее значимыми причинами проведения ИВЛ явились: инсульт (16%), тяжелая черепно-мозговая травма (13 %), ОРДС (11%) и внебольничная пневмония (9%). По результатам исследования выявлено, что в условиях реальной клинической практики наиболее часто используются управляемые режимы искусственной вентиляции легких (SIMV 45%, А/С 20%, ВІРАР 12%). Это может быть, в том числе, и следствием высокой доли среди участников этого исследования больных с патологией ЦНС, составившей 40%.

Неинвазивная респираторная поддержка применялась только у 1,1% пациентов. На основании проанализированных параметров ИВЛ нами были выявлены следующие закономерности (данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей): ДО 520 (400–600) мл, положительное давление в конце выдоха 5 (4–7) см. водного столба, ЧД 16 (14–22) в минуту, давление на вдохе 20 (16–24) см. водного столба, FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси – 40 (36–50)%. При этом реальный ДО из расчета на ИМТ, согласно собранным демографическим характеристикам вошедших в исследование пациентов, у мужчин был 8,00 (6,84; 9,35) мл/кг ИМТ, у женщин – 9 (7,6;10,9) мл/кг ИМТ, что в 1,4 раза (1,14–1,56) выше «идеального» дыхательного объема в 6 мл/кг ИМТ для лиц мужского пола ($n = 251$) и в 1,51 раза (1,27;1,81) – для лиц женского пола ($n = 161$).

Следует отметить избыточность рекомендуемого ДО у пациентов с ОРДС: у мужчин медиана ДО составила 8,02 мл/кг ИМТ (6,82–9,55) ($n = 46$), а у женщин – 8,8 мл/кг ИМТ (7,8–11,6) ($n = 38$), что приближает рекомендуемый ДО к пороговому значению делает ближе в 12 мл/кг ИМТ, после которого развивается повреждение респираторных органов.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация и ингаляции оксидом азота в

рутинной практике не применяются. Маневр рекрутмента альвеол, вентиляция легких в прон-позиции, применение кортикостероидов, сурфактант-терапия применяются редко (в 5,3%; 4,5%, 7,0%, 0,6% случаев, соответственно).

Убедительно продемонстрировано снижение смертности у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом у пациентов на искусственной вентиляции легких в проективном режиме по сравнению с пациентами, находящимися на ИВЛ в традиционном режиме. С целью решения открытого до настоящего времени вопроса, повреждает ли искусственная вентиляция легких интактные респираторные органы и полезна ли ИВЛ в протективном режиме для минимизации доли осложнений при выполнении респираторной поддержки, было реализовано проспективное исследование в участием 78 больных с тяжелой травмой на ИВЛ (тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести по APACHE II) продолжительностью свыше двух дней, выполняемой по внелегочным показаниям, более того, любые причины компрометации легочной ткани были критерием невключения.

Было выявлено, что ИВЛ в «традиционном» режиме (12,0 мл/кг ИМТ, ДО $703,6 \pm 75$ мл) сопряжена с баротрамвой (частота пневоторакса 10,2%). Определение степени тяжести повреждения респираторных органов с использованием шкалы LIS показало, что в группе пациентов с тяжелой травмой, находящихся на ИВЛ в традиционном режиме, выявлено статистически значимо более выраженное повреждение.

При оценке факторов риска развития повреждения легких во время проведения ИВЛ были обнаружены следующие факторы: применение респираторной поддержки в традиционном режиме для острого повреждения легких (ОШ 4,375 (2,3; 8,2), $p = 0,0001$), применение респираторной поддержки в традиционном режиме для острого респираторного дистресс-синдрома (ОШ 0,897 (0,8; 0,9), $p = 0,054$), а также женский пол (ОШ 3,358 (0,9; 11,5), $p = 0,04$). Значительно более высокая вероятность прогрессирования развития повреждения респираторных органов у женщин, по-видимому, связана с полиморфизмом генов белков сурфактанта-бета и ангиопоэтина-2 и обусловленных этим особенностями морфогенеза матрицы легких [225].

Нами было определено, что у пациентов на ИВЛ в традиционном режиме сывороточное содержание фактора некроза опухоли альфа через 1–2 дня после начала ИВЛ значимо выше, чем в группе пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в протективном режиме. Такие же изменения были выявлены в отношении динамики концентрации провоспалительного медиатора интерлейкин 1-бета. Оценка содержания интерлейкина 6 в БАЛ показала, что у пациентов с тяжелой травмой, получающих респираторную поддержку в традиционном режиме, она существенно более высокая, чем концентрация других исследуемых цитокинов. Сложно переоценить данный факт, поскольку, синтезируясь альвеолярными макрофагами, интерлейкин 6 активно участвует в реализации механизма повреждения клеточной мембраны эндотелиоцитов в капиллярах и альвеоцитов в паренхиме легких в острой фазе повреждения. Статистически значимые различия в концентрациях у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном и протективном режимах, также как и максимальное содержание в сыворотке крови со второго до пятого дня наблюдения у пациентов на традиционном режиме респираторной поддержки доказывают его участие в патогенезе развития острого повреждения легких.

Для обоснования клинической значимости повышения содержания цитокинов в верификации данного феномена в качестве фактора манифестации повреждения респираторных органов был выполнен поиск корреляции между риск-факторами и развитием острого поражения легких. Полученные данные указывают на ассоциативную связь сильной и средней степени между развитием ОПЛ и возрастанием концентрации медиаторов воспаления в БАЛЖ пациентов.

В процессе исследований определено, что разные параметры ИВЛ имеют влияние и на продолжительность проведения ИВЛ, достоверно повышая эту величину в группе с «традиционным» режимом.

Анализ связи использования различных стратегий искусственной вентиляции легких и продолжительности нахождения на ИВЛ подтвердил, что у пациентов с увеличенным дыхательным объемом и сниженным положительным давлением в конце выдоха, ИВЛ в управляемом режиме выполнялось в течение в два раза более продолжительного периода времени, нежели чем пациентам с приме-

нением сниженного ДО и увеличенного ПДКВ. Продолжительность ИВЛ в управляемом режиме была меньше, а в режиме CPAP + PS (вспомогательный режим) и время на самостоятельном дыхании, в группе больных со сниженным дыхательным объемом и увеличенным положительным давлением в конце выдоха было статистически значимо меньшим, чем у пациентов, получающих ИВЛ с увеличенным ДО и уменьшенным ПДКВ. Т.е. оценив факторы риска продолжительной принудительной вентиляции в группе пациентов с «традиционным» режимом ИВЛ, мы обнаружили следующие наиболее значимые из них:

Манифестация тяжелой вентилятор-ассоциированной пневмонии; прогрессирование острого повреждения легких; выполнение ИВЛ в традиционном режиме; утрата сознания на седьмой день (≤ 6 баллов по шкале Глазго). Выполнение ИВЛ в традиционном режиме коррелирует с более продолжительным по времени нахождением на ИВЛ, более продолжительной по времени управляемой респираторной поддержкой, меньшей продолжительностью нахождения на искусственной вентиляции легких во вспомогательном режиме и более коротким временем самостоятельного дыхания в течение нахождения в ОРИТ.

В рамках данного исследования у пациентов с тяжелой травмой не было установлено влияния ИВЛ в различных режимах на 28-дневную детальность. Ее риск-факторами являются утрата сознания (≤ 6 баллов по шкале Глазго, $p = 0,02$) и возраст > 40 лет, $p = 0,046$.

Связанных с ИВЛ в протективном режиме осложнений и нежелательных явлений в течение проведения данного исследования зафиксировано не было. Поэтому данный режим искусственной вентиляции легких может быть рекомендован пациентам с тяжелой травмой и прогнозируемой продолжительностью респираторной поддержки по внелёгочным показаниям на время свыше двух дней.

Маневр «открытия» альвеол («рекрутмент», «мобилизация») – это временное повышение давления и/или объема в дыхательных путях в целях открытия альвеол, схлопнутых (коллабированных) при наличии интерстициального отека и повышения КЭОЛ.

Несмотря на то, что первый этап нашего исследования выявил невысокую

частоту использования этой методологии, мы решили оценить ее эффективность и безопасность у наиболее тяжелой популяции больных в критическом состоянии.

После выполнения маневра мобилизации альвеол зафиксировано существенное повышение уровня насыщенности крови кислородом, которое являлось статистически значимо более высоким, нежели до выполнения маневра, в течение всего исследования (срок наблюдения составил до двух суток). Исследовались различные методы маневра рекрутмента альвеол, и достоверных различий между группами пациентов, которым применялся тот или иной метод, установлено не было. В частности, в группах сравнения значимо не различалась между собой показатели динамической оценки сатурации, что дало возможность объединить группы для увеличения статистической мощности. Учитывая влияние инспираторной фракции кислорода на оксигенацию, мы отдельно проанализировали респираторный индекс (PaO_2/FiO_2), который позволяет оценить «чистую» эффективность маневра «открытия» альвеол в отношении оксигенации крови. PaO_2/FiO_2 увеличивается при выполнении маневра мобилизации альвеол в среднем до $283,8 \pm 78,4$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), который затем постепенно в течение 1 часа снижается до $245,5 \pm 56,2$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), сохраняя более высокие значения по сравнению с исходными данными – $195,4 \pm 36,5$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Таким образом, использование маневра «открытия» альвеол у больных с ОРДС эффективно улучшает оксигенирующую функцию поврежденных легких.

Оценка показателей биомеханики продемонстрировала плавное повышение Crs , снижение сопротивления легочной ткани. Изменения податливости и сопротивления легких имели более интенсивный характер в 1-е сутки после маневра «открытия» альвеол.

Хотя повышенное давление внутри грудной клетки, производимое во время выполнения маневра мобилизации, способствует расправлению и вовлечению в дыхательный процесс «схлопнутых» альвеол, оно может приводить к повышению преднагрузки и, в итоге, ухудшить показатели гемодинамики. Динамический контроль сердечного индекса, сердечного выброса, частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления проводящийся до, во время, через 0,5; 1; 2; 24 и

48 часов после выполнения маневра открытия альвеол, позволил верифицировать значимое снижение сердечного выброса во время выполнения маневра мобилизации альвеол с последующим восстановлением до исходных значений через два часа после процедуры. Динамические изменения сердечного выброса и среднего артериального давления были идентичными с изменениями сердечного индекса.

Во время выполнения маневра рекрутмента альвеол было зафиксировано и снижение транспорта O_2 . Данный показатель спустя час после маневра мобилизации вновь увеличивался, в последующих точках наблюдения, не отличаясь от исходного значения перед началом рекрутмента. Мы полагаем, что такие изменения транспорта O_2 могут быть ассоциированы со снижением показателя сердечного выброса.

Связанных с маневром рекрутмента альвеол осложнений и нежелательных явлений (включая нарушения сердечного ритма и пневмоторакс) в ходе исследования зафиксировано не было.

Таким образом, принимая во внимание значимое увеличение индекса оксигенации, кратковременность и обратимость нарушений центральной гемодинамики, не требующей медикаментозной коррекции, маневр рекрутмента альвеол может быть рекомендован на ранней стадии развития внелегочного острого респираторного дистресс-синдрома у критических больных. Маневр может выполняться разными методами.

ВАП является одним из основных видов инфекций, развивающихся при проведении ИВЛ, чему был посвящен завершающий этап нашего исследования. Частота развития ВАП у больных в критическом состоянии составила 33,9%. Однако длительность ИВЛ более 72 часов является одним из важных факторов, способствующим развитию нозокомиальной пневмонии.

Помимо сроков развития ВАП важным аспектом явились параметры ИВЛ. Так, при анализе по группам (группа 1 – пациенты с тяжелой травмой на ИВЛ в традиционном режиме, группа 2 – пациенты с тяжелой травмой на ИВЛ в протективном режиме) видно, что в группе 1 частота развития ВАП на пятый день наблюдений оказалась максимальной и составила 84%. В группе 2 на пятый день

данный показатель составил 23%, а максимальным он стал на седьмые сутки, достигнув 38,46%. Далее последовало значительное снижение частоты развития ВАП в обеих группах, после чего на 13-й день зафиксирован новый рост, более выраженный у пациентов, получавших респираторную поддержку в традиционном режиме (группа 1), составив 57,5%. Таким образом, у пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ существует высокая вероятность развития рецидива ВАП через две недели после ее начал. У пациентов с тяжелой травмой на ИВЛ с традиционным режимом, балльная оценка по шкале ДОП была статистически значимо более высокой по сравнению с получавшими респираторную поддержку в протективном режиме с третьего по девятый и с тринадцатого по пятнадцатый дни участия в исследовании.

Результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о сильной прямой корреляции между прогрессом вентилятор-ассоциированной пневмонии и выполнением респираторной поддержки с использованием традиционного режима. Прямая корреляционная связь средней силы установлена также между прогрессом вентилятор-ассоциированной пневмонии, показателями по шкале LIS и показателями состояния сознания по шкале Глазго. Корреляции с балльной оценкой по шкале APACHE II выявлено не было.

Таким образом, представляется возможным сделать вывод, что у находящихся в критическом состоянии пациентов с интактными респираторными органами вероятность развития и тяжесть вентилятор-ассоциированной пневмонии больше обусловлены наличием повреждения легких, включая вентилятор-ассоциированное, нежели от тяжести состояния до начала искусственной вентиляции легких.

Вместе с тем, в общей популяции больных в критическом состоянии выявлены несколько другие тенденции в отношении факторов риска развития ВАП: к ним относятся продолжительность на искусственной вентиляции легких свыше трех дней; утрата сознания (3–7 баллов по шкале Глазго), оценка по APACHE II больше 15 баллов; ранее назначенная неадекватная АМТ. Тот же набор риск-факторов является и риск-факторами развития летального исхода.

Применение данных наблюдений позволит повысить качество оказываемой специализированной помощи пациентам в критическом состоянии с потребностью в ИВЛ.

В рамках данной диссертационной работы также было выполнено определение микробной структуры пневмонии у 38 пациентов. Возбудителями ВАП, выделенными в день манифестации осложнения, в большинстве являются грамотрицательные неферментирующие бактерии (*Acinetobacter baumannii* 17,4%, *Klebsiella pneumoniae* 29,7%, *Pseudomonas aeruginosae* 14,5%). Также мы отдельно проанализировали спектр возбудителей «ранней» (первые 4 суток ИВЛ) и «поздней» (после 5 суток ИВЛ) ВАП. Нами выявлен высокий удельный вес мультирезистентных штаммов. Статистически значимые различия были выявлены по *Staphylococcus aureus* и частоте ассоциаций возбудителей в группе «поздней» ВАП.

В ходе научной работы верифицирован феномен повышения на третий–пятый дни нахождения пациентов в критическом состоянии на ИВЛ частоты верификации у них Гр– микроорганизмов, а к пятым–седьмым суткам – микстинфекции (Гр– + Гр+) с дополнительной идентификацией стафилококков (Таблица 64). Также было установлено, что к девятому–одиннадцатому дням нахождения на ИВЛ у данной категории больных минимизируется доля Гр– микроорганизмов.

Нами не выявлены различия в микробиологическом спектре микроорганизмов у выживших и умерших больных.

Наибольшая эффективность – у стратегии АМП, предполагающей «максимальный» режим назначения антибиотикотерапии при вентилятор-ассоциированной пневмонии. Деэскалационная стратегия эффективна при ВАП, однако распространение метициллин-резистентного золотистого стафилококка в отделении реанимации и интенсивной терапии, являющемся местом проведения данного исследования, указывает на потребность во включении в схему АМТ препаратов, обладающих эффективностью против данного инфекционного агента.

Такой подход, оказываясь спасительным для тяжелых пациентов, которым такая терапия назначена, может оказать негативное влияние на «микробиологиче-

ский пейзаж» ОРИТ, опасно повышая распространенность полирезистентных штаммов возбудителей ВБИ, что в средне- и долгосрочной перспективе может осложнить ведение пациентов.

Атрибутивная летальность при развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии составляет 15,5%. Однако вследствие назначения неадекватной стратегии АМТ гибнет 26,7% пациентов. Назначение максимальной стартовой АМТ при манифестации вентилятор-ассоциированной пневмонии у критических больных на искусственной вентиляции легких ведет к статистически значимому уменьшению летальности.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми причинами начала проведения ИВЛ являются: инсульт (16%), тяжелая черепно-мозговая травма (13 %), ОРДС (11%) и внебольничная пневмония (9%).

2. Наиболее распространенный метод обеспечения проходимости дыхательных путей при начале ИВЛ – оротрахеальная интубация (92%). Основным видом трахеостомии являлась «классическая» (79,8%), выполнение пункционной трахеостомии осуществлялось только в 20,2% случаев. Время наложения трахеостомы – 3-и сутки от начала ИВЛ.

3. Наиболее используемые в клинической практике режимы респираторной поддержки: SIMV (45%), А/С (20%), BiPAP (12%). Неинвазивная респираторная поддержка практически не используется в клинической практике (1,1%).

4. Используемые параметры ИВЛ (данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей): ДО 520 (400–600) мл, положительное давление в конце выдоха (ПДКВ/РЕЕР) 5 (4–7) см. водного столба, частота дыхания 16 (14–22) в мин, инспираторное давление 20 (16–24) см. водного столба, фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси 40 (36–50)%.

5. В настоящее время «протективная» ИВЛ не является основным видом респираторной поддержки у больных с ОРДС: медиана ДО у мужчин – 8,0 мл/кг ИМТ (6,8; 9,5), а у женщин – 9,0 мл/кг ИМТ (7,8; 11,6).

6. Использование «традиционных» методов приводит к достоверно значимому повреждению легких по сравнению с «протективной» ИВЛ. Основными факторами риска повреждения исходно интактных легких при проведении ИВЛ являются: «традиционный» режим ИВЛ при ОПЛ и ОРДС, женский пол.

7. Достоверные различия в уровне концентрации провоспалительных медиаторов (TNFальфа, IL1бета, IL6) в бронхо-альвеолярной лаваже в первые сутки проведения «традиционной» респираторной поддержки свидетельствует о повреждение легочной ткани в момент начала данного режима ИВЛ. Достоверные различия в концентрации IL6 в период 2–5-е сутки, вероятнее всего, обусловлено участие данного медиатора в патогенетических механизмах развития острого легочного повреждения при проведении «традиционной» ИВЛ.

8. Выявлено, что ИВЛ в «традиционном» режиме (12 мл/кг ИМТ, ДО 704 ± 75 мл) у пациентов с изначально интактными легкими сопряжено с баротравмой (частота пневмоторакса 10,2%).

9. Проведенный анализ продолжительности искусственной вентиляции легких с использованием разных стратегий показал, что при ИВЛ с увеличенным дыхательным объемом и сниженным положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ/РЕЕР) управляемая респираторная поддержка выполнялась в два раза дольше, чем в группе «протективной» ИВЛ.

10. «Протективная» ИВЛ у пациентов с изначально интактными легкими является эффективной и безопасной стратегией респираторной терапии.

11. Использование маневра «открытия» альвеол у больных с ОРДС эффективно улучшает оксигенирующую функцию поврежденных легких вне зависимости от выбранного способа.

12. Установлено статистически значимое снижение сердечного выброса во время выполнения маневра рекрутмента альвеол вне зависимости от выбранного способа

13. Снижение доставки кислорода при выполнении маневра рекрутмента альвеол носит транзиторный характер и клинически не значимо. Неблагоприятных осложнений в виде пневмоторакса, связанных с проведением маневра ре-

крутмента альвеол не выявлено.

14. Частота развития ВАП у больных в критическом состоянии составила 33,9%.

15. Время нахождения на искусственной вентиляции легких свыше трех суток является одним из важных факторов, определяющих возможную манифестацию нозокомиальной пневмонии и способствующим развитию нозокомиальной пневмонии.

16. Возбудителями ВАП, выделенными в день манифестации осложнения, в большинстве являются грамотрицательные неферментирующие бактерии (*Acinetobacter baumannii* 17,4%, *Klebsiella pneumoniae* 29,7%, *Pseudomonas aeruginosa* 14,5%).

17. Наиболее эффективным (клиническая эффективность 96,7%) режимом стартовой эмпирической терапии является «максимальный» — это сочетание деэскалационной терапии (традиционно используемой в отношении грамотрицательных возбудителей) и АМП, активных в отношении MRSA.

18. Атрибутивная летальность при развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии составляет 15,5%. Однако вследствие назначения неадекватной стратегии АМТ гибнет 26,7% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов, поступивших в ОРИТ без патологии респираторных органов и управляемой ИВЛ длительностью более 48 часов рекомендуется выполнение искусственной вентиляции легких в протективном режиме с дыхательным объемом (ДО) 6 мл/кг ИМТ; положительное давление в конце выдоха (ПДКВ, РЕЕР) не менее 10 см водного столба пиковым давлением вдоха (PIP) ≤ 35 см водного столба, давление плато (пПЛАТ, P_{plato}) не более 30 см водного столба (Рисунок 46).

2. Пациентам на ИВЛ в протективном режиме следует выполнять динамический контроль газового состава крови и КОС.

3. При проведении управляемой искусственной вентиляции легких в течение свыше двух дней у больных без патологии респираторных органов на момент

поступления в ОРИТ применение дыхательного объема (ДО) 10 – 12 мл/кг ИМТ и низким ПДКВ/РЕЕР является нецелесообразным, поскольку это может быть причиной манифестации ВАП.

4. При развитии внелегочного ОРДС у больных в критических состояниях целесообразно использование маневра «открытия» альвеол для улучшения оксигенации крови.

5. Маневры открытия альвеол методами «40×40», контролируемой по давлению вентиляции и пошаговой методики не имеют значимых различий в эффективности. Исходя из этого, наиболее простой и воспроизводимой методологией является вариант «40×40».

6. Выполняя маневр рекрутмента альвеол, целесообразно мониторировать показатели центральной гемодинамики, так как увеличение внутригрудного давления приводит к снижению сердечного выброса. Различные маневры «открытия» альвеол одинаково негативно влияют на центральную гемодинамику.

7. Улучшение оксигенации сопровождается снижением доставки кислорода, поэтому перед решением о проведении маневра «открытия» альвеол, необходимо тщательно оценить соотношение «риск – польза».

8. Учитывая высокий процент ГСО при проведении ИВЛ более 72 часов и их негативное влияние на исход и длительность респираторной терапии, необходима постоянная настороженность с целью максимально ранней диагностики этих побочных эффектов.

9. В качестве одного из методов предупреждения манифестации вентилятор-ассоциированной пневмонии можно рекомендовать выполнение ИВЛ в протективном режиме, поскольку при этом ВАП развивается в меньшем количестве случаев и имеет достоверно более легкую степень тяжести, нежели при других режимах ИВЛ.

10. Выявленная высокая частота распространенности мультирезистентных возбудителей ВАП диктует необходимость постоянного микробиологического мониторинга, основной задачей которого является установление этиологии ВАП и антибиотикочувствительности выделенных возбудителей. Микробиологический

экспресс-анализ позволяет в короткие сроки получить информацию о возбудителе, и дифференцировано подойти к назначению антибактериальных препаратов уже на этапе эмпирической терапии.

11. Для эмпирической терапии ВАП целесообразно использовать режимы антибактериальной терапии с максимальной эффективностью: защищенные цефалоспорины, карбапенемы в режиме монотерапии или в комбинации с гликопептидами/оксазалидинонами при выделении грамположительных микроорганизмов.

12. С учетом данные микробиологических исследований и анализа клинической и бактериологической эффективности, нельзя рекомендовать для эмпирической терапии ВАП следующие препараты: амино-, карбокси-, уреидо- пенициллины, цефалоспорины I-II поколений, цефалоспорины III поколения и гентамицин.



Рисунок 46 – Алгоритм действия при длительности ИВЛ более 48 часов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АД диаст	– диастолическое артериальное давление
АДсит	– систолическое артериальное давление
АДср	– среднее артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АМП	– антимикробные препараты
Асс	– ускорение
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж
БАЛж	– бронхоальвеолярно-лаважная жидкость
ВАП	– вентилятор-ассоциированная пневмония (= НПивл)
ВАТ	– вентилятор-ассоциированный трахеобронхит
ВТП	– верхняя точка перегиба
ГКБ	– городская клиническая больница
ДЗЛК	– давление заклинивания легочных капилляров
ДН	– дыхательная недостаточность
ДО	– дыхательный объем
ДОП	– шкала Диагностики и оценки тяжести пневмонии
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЛ-1	– интерлейкин-1 (IL-1)
ИЛ-6	– интерлейкин-6 (IL-6)
ИМТ	– индекс массы тела
КТ	– компьютерная томография
КУ O ₂	– коэффициент утилизации кислорода
МНО	– международное нормализованное соотношение
НПивл	– нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ (=ВАП)
НТП	– нижняя точка перегиба
ОДН	– острая дыхательная недостаточность

ОПЛ	– острое повреждение легких
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОССН	– острая сердечно-сосудистая недостаточность
РП	– респираторная поддержка
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
ТБД	– трахео-бронхиальное дерево
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФАР	– Федерация анестезиологов и реаниматологов РФ
ФНО	– фактор некроза опухоли (TNF)
ФОЕ	– функциональная остаточная емкость
ХОБЛ	– хронические обструктивные болезни легких
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ЦВД	– центральное венозное давление
ЧД	– частота дыхания
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
A-VO ₂	– артерио-венозная разница по кислороду
A/C	– Assist-Controlled Ventilation – вспомогательно-управляемая ИВЛ
ABF	– средняя скорость кровотока в аорте
AECC	– American-European Consensus Conference (Американо-Европейская Согласительная конференция)
APACHE II	– Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (II) – Шкала оценки тяжести состояния по физиологическим параметрам и статусу хронических заболеваний
ARDS	– Acute Respiratory Distress Syndrome – острый респираторный дис- тресс-синдром
AUROC	– Area Under Receiver Operator Curve – площадь под характери- стической криво
autoPEEP	– ауто положительное конечно-экспираторное давление
BiPAP	– Biphaseic Positive Airway Pressure – режим ИВЛ с двухфазным

CI	– сердечный индекс
CL	– податливость легких
CO	– сердечный выброс
TO ₂	– транспорт кислорода
Diam	– диаметр аорты
DO ₂	– доставка кислорода
EtCO ₂	– конечно-экспираторная концентрация углекислого газа
FiO ₂	– инспираторная фракция кислорода
GCS	– шкала комы Глазго
HR	– частота сердечных сокращений
I/E	– соотношение вдоха к выдоху
LIS	– Lung Injury Score – шкала повреждения легких
LVET	– время от открытия до закрытия клапанов аорты
LVETc	– время изгнания из левого желудочка, скорректированное по ф. Базетта
LVET i	– время изгнания из левого желудочка (индексированное)
MAP	– среднее артериальное давление
mmHg	– мм ртутного столба
PaCO ₂	– парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PaO ₂	– парциальное давление кислорода в артериальной крови
Paw	– давление в дыхательных путях
PCV	– Pressure Controlled Ventilation – режим ИВЛ с управляемым давлением
PEEP	– Positive End-Expiratory Pressure – положительное конечно-экспираторное
pH	– водородный показатель
PIP	– Peak Inspiratory Pressure – пиковое инспираторное давление
Pplat	– давление инспираторной паузы (плато)
PS	– Pressure Support – давление поддержки
PSV	– Pressure Support Ventilation – режим ИВЛ с поддержкой инспираторного давления
PV	– пиковая скорость кровотока
RASS	– Richmond Agitation-Sedation Score – Ричмондская шкала агитации-седации
rho	– коэффициент корреляции Спирмена

R _{insp}	– сопротивление дыхательных путей на вдохе
ROC	– Receiver Operator Curve – характеристическая кривая
RR	– Respiratory Rate – частота дыхания
CI	– ударный индекс
SaO ₂	– насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баутин, А. Е. Использование сочетания маневра мобилизации альвеол и эндобронхиального введения экзогенного сурфактанта в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома после кардиохирургических вмешательств / А. Е. Баутин // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – Т. 1. – С. 3–11.
2. Грицан, А. И. Острый респираторный дистресс-синдром: проблемы диагностики и интенсивной терапии : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.20 / А. И. Грицан. – Новосибирск, 2003. – С. 373.
3. Гельфанд, Б. Р. Острый респираторный дистресс-синдром / Б. Р. Гельфанд, В. Л. Кассиль. – М. : Литтерра, 2007. – 232 с.
4. Бережной, С. Г. Респираторная поддержка с использованием многоуровневой вентиляции легких у больных при критических состояниях с системной воспалительной реакцией / С. Г. Бережной, В. Н. Лукач, А. В. Глуценко // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 2. – С. 55–58.
5. Багдатьян, В. Е. Респираторный дистресс-синдром взрослых. Часть 1 / В. Е. Багдатьян, В. А. Гологорский, Б. Р. Гельфанд. // Вестник интенсивной терапии. – 1996. – № 4. – С. 9–14.
6. Власенко, А. В. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР / А. В. Власенко, С. В. Гаврилин, Б. Р. Гельфанд [и др.] – М., 2014.
7. Власенко, А. В. Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом / А. В. Власенко, В. В. Мороз, В. Н. Яковлев [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 1 (VIII). – С. 13–21.
8. Власенко, А. В. Новое в лечении острого респираторного дистресс-синдрома / А. В. Власенко, Д. П. Павлов, В. В. Кочергина [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – Т. 2. – С. 37–45.
9. Гельфанд, Б. Р. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара / Б. Р. Гельфанд, Б. З. Белоцерковский, И. А. Милюкова, Е. Б. Гельфанд // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 4. – С. 24–26.

10. Гельфанд, Б. Р. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации / Б. Р. Гельфанд, Б. З. Белоцерковский, Д. Н. Проценко // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – Т. 5–6. – С. 124–129.

11. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации / под ред. акад. Гельфанд Б. Р. Гельфанд Б. Р., Белоцерковский Б. З., Проценко Д. Н. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – М. : МИА, 2016. – 171 с.

12. Голубев, А. М. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома / А. М. Голубев, В. В. Мороз, Д. В. Сундуков // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 4 (VIII). – С. 13–21.

13. Руднов, В. А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / В. А. Руднов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13 (4). – С. 294–304.

14. Кассиль, В. Л. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких / В. Л. Кассиль, М. А. Вызжигина, Г. С. Лескин. – М., 2004. – С. 26–43.

15. Кассиль, В. Л. Острый респираторный дистресс-синдром в современных представлениях об острой дыхательной недостаточности / В. Л. Кассиль, М. А. Вызжигина, С. В. Свиридов // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – Т. 2. – С. 85–89.

16. Кузьков, В. В. Внесосудистая вода легких и рекрутмент альвеол у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом / В. В. Кузьков, А. А. Сметкин, Е. В. Суборов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 2 (9). – С. 15–21.

17. Левиков, Д. И. Алгоритм рекрутирующего приема у больных на ранних сроках развития ОРДС / Д. И. Левиков, Д. А. Тимашков, А. Ю. Червов [и др.] // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 1 (VII). – С. 20–24.

18. Мальцева, Л. А. Новые респираторные и гемодинамические стратегии ревизированных берлинских дефиниций острого респираторного дистресс-синдрома / Л. А. Мальцева, Н. Ф. Мосенцев, Е. А. Мищенко [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2015. – Т. 4 (75). – С. 92–95.

19. Марченков, Ю. В. Эволюция диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе новейших медицинских технологий / Ю. В. Марченков, А. В. Власенко, В. В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 4 (VIII). – С. 22–29.

20. Мороз, В. В. Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомиальной пневмонии / В. В. Мороз, А. М. Кузовлев, А. М. Голубев [и др.] // Общая реаниматология. – 2015. – Т. 2 (11). – С. 6–17.

21. Проценко, Д. Н. Служба анестезиологии и реаниматологии Москвы: современное состояние и перспективы развития / Д. Н. Проценко, Е. В. Гутова // Неотложная медицина. – 2017. – Т. 2. – С. 2–6.

22. Саушев, И. В. Изменения центральной гемодинамики при различных уровнях давления конца выдоха при некардиальных вмешательствах у больных с гипертонической болезнью / И. В. Саушев, И. А. Пятаев, Г. С. Столяров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – Т. 6. – С. 10–23.

23. Солодов, А. А. Влияние положительного давления в конце выдоха на внутричерепное давление, показатели системной гемодинамики и легочный газообмен у больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии / А. А. Солодов, С. С. Петриков, В. В. Крылов // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 2 (61). – С. 115–120.

24. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12 (3). – С. 186–225.

25. Штабницкий, В. А. Острый респираторный дистресс-синдром: пути оптимизации транспорта кислорода и улучшения прогноза / В. А. Штабницкий, А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 11 (86). – С. 11–22.

26. Abraham, E. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation / E. Abraham, M. A. Matthay, C. A. Dinarello [et al.] // Crit. Care Med. – 2000 Jan. – V. 28 (1). – P. 232–235.

27. Acute Respiratory Distress Syndrome. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / R. G. Brower, M. A. Matthay, A. Morris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000 May 04. – V. 42 (18). – P. 1301–1308.

28. Ahmed, Q. A. Respiratory infection in the chronically critically ill patient. Ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis / Q. A. Ahmed, M. S. Niederman // *Clin. Chest. Med.* – 2001 Mar. – V. 22 (1). – P. 71–85.

29. Albaiceta, G. M. Differences in the deflation limb of the pressure-volume curves in acute respiratory distress syndrome from pulmonary and extrapulmonary origin / G. M. Albaiceta, F. Taboada, D. Parra [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2003. – Nov. – V. 29 (11). – P. 1943–1949.

30. Alvarez Lerma, F. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish "Zero-VAP" bundle / F. Alvarez Lerma, M. Sanchez Garcia [et al.] // *Med. Intensiva.* – 2014 May. – V. 38 (4). – P. 226–236.

31. Amato, M. B. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome / M. B. Amato, C. S. Barbas, D. M. Medeiros [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998 Feb 05. – V. 338 (6). – P. 347–354.

32. Antonelli, M. De-escalation antimicrobial chemotherapy in critically ill patients: pros and cons / M. Antonelli, G. Mercurio, S. Di Nunno [et al.] // *J. Chemother.* – 2001 Nov. – V. 13 (Spec. № 1). – P. 218–223.

33. Anzueto, A. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients / A. Anzueto, F. Frutos-Vivar, A. Esteban [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2004 Apr. – V. 30 (4). – P. 612–619.

34. Armstrong, L. Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome / L. Armstrong, A. B. Millar // *Thorax.* – 1997 May. – V. 52 (5). – P. 442–446.

35. Ashbaugh, D. G. Acute respiratory distress in adults / D. G. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. L. Petty, B. E. Levine // *Lancet.* – 1967 Aug 12. – V. 2 (7511). – P. 319–323.

36. Aufderheide, T. P. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation / T. P. Aufderheide, G. Sigurdsson, R. G. Pirrallo [et al.] // *Circulation*. – 2004 Apr 27. – V. 109 (16). – P. 1960–1965.
37. Baeza, O. R. Pulmonary hyperinflation. A form of barotrauma during mechanical ventilation / O. R. Baeza, R. B. Wagner, B. D. Lowery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1975 Nov. – V. 70 (5). – P. 790–805.
38. Bagheri-Nesami, M. Assessment of extended-spectrum beta-lactamases and integrons among Enterobacteriaceae in device-associated infections: multicenter study in north of Iran / M. Bagheri-Nesami, A. Rafiei, G. Eslami [et al.] // *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. – 2016. – V. 5. – P. 52.
39. Baker, A. B. Artificial respiration, the history of an idea / A. B. Baker // *Med. Hist.* – 1971 Oct. – V. 15 (4). – P. 336–351.
40. Bal, S. M. IL-1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs / S. M. Bal, J. H. Bernink, M. Nagasawa [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2016 Jun. – V. 17 (6). – P. 636–645.
41. Barna, B. P. Activation of alveolar macrophage TNF and MCP-1 expression in vivo by a synthetic peptide of C-reactive protein / B. P. Barna, M. J. Thomassen, P. Zhou [et al.] // *J. Leukoc Biol.* – 1996 Mar. – V. 59 (3). – P. 397–402.
42. Bassetti, M. Efficacy of ertapenem in the treatment of early ventilator-associated pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in an intensive care unit / M. Bassetti, E. Righi, R. Fasce [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007 Aug. – P. 60 (2). – P. 433–435.
43. Bauer, T. T. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls / T. T. Bauer, C. Monton, A. Torres // *Thorax*. – 2000 Jan. – V. 55 (1). – P. 46–52.
44. Bein, T. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia / T. Bein, S. Grasso, O. Moerer [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2016 May. – V. 42 (5). – P. 699–711.
45. Bein, T. Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury: effects on intracranial pressure and cerebral metabolism / T. Bein, L. P. Kuhr, S. Bele [et al.] //

Intensive Care Med. – 2002 May. – V. 28 (5). – P. 554–558.

46. Bekaert, M. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a re-appraisal using causal analysis / M. Bekaert, T J. F.imsit, S. Vansteelandt [et al.]. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011 Nov 15. – P. 184 (10). – P. 1133–1138.

47. Bellani, G. Imaging in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / G. Bellani, T. Mauri, A. Pesenti // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2012 Feb. – V. 18 (1). – P. 29–34.

48. Bersinger, N. A. Basal and cytokine-stimulated production of epithelial neutrophil activating peptide-78 (ENA-78) and interleukin-8 (IL-8) by cultured human endometrial epithelial and stromal cells / N. A. Bersinger, F. Frischknecht, R. N. Taylor, M. D. Mueller // *Fertil. Steril.* – 2008 May. – V. 89 (5). – P. 1530–1536.

49. Betrosian, A. P. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* / A. P. Betrosian, F. Frantzeskaki, A. Xanthaki, G. Georgiadis // *Scand. J. Infect Dis.* – 2007. – V. 39 (1). – P. 38–43.

50. Billiau, A. D. Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-gamma-producing lymphocytes and IL-6- and TNF-alpha-producing macrophages / A. D. Billiau, T. Roskams, R. Van Damme-Lombaerts, P. Matthys, C. Wouters // *Blood.* – 2005 Feb 15. – V. 105 (4). – P. 1648–1651.

51. Bodenstein, M. Observation of ventilation-induced Spo(2) oscillations in pigs: first step to noninvasive detection of cyclic recruitment of atelectasis? / M. Bodenstein, H. Wang, S. Boehme [et al.] // *Exp. Lung. Res.* – 2010 Jun. – V. 36 (5). – P. 270–276.

52. Bone, R. C. Sepsis, sepsis syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Gulliver in Laputa / R. C. Bone // *JAMA.* – 1995 Jan 11. – V. 273 (2). – P. 155–156.

53. Bonten, M. J. Healthcare epidemiology: Ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable / M. J. Bonten // *Clin. Infect. Dis.* – 2011 Jan 01. – V. 52 (1). – P. 115–121.

54. Borgatta, B. How to approach and treat VAP in ICU patients / B. Borgatta, J. Rello // *BMC Infect Dis.* – 2014 Apr 30. – V. 14. – P. 211.
55. Bouhemad, B. Effects of contrast material on computed tomographic measurements of lung volumes in patients with acute lung injury / B. Bouhemad, J. Richecœur, Q. Lu [et al.] // *Crit. Care.* – 2003 Feb. – V. 7 (1). – P. 63–71.
56. Brochard, L. Watching what PEEP really does / L. Brochard // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001 May. – V. 163 (6). – P. 1291–1292.
57. Brochard, L. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS / L. Brochard, F. Roudot-Thoraval, E. Roupie [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998 Dec. – V. 158 (6). – P. 1831–1838.
58. Brower, R. G. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome / R. G. Brower, P. N. Lanken, N. MacIntyre [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004 Jul 22. – V. 351 (4). – P. 327–336.
59. Brower, R. G. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients / R. G. Brower, C. B. Shanholtz, H. E. Fessler [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1999 Aug. – V. 27 (8). – P. 1492–1498.
60. Brunkhorst, F. M. Prevention and follow-up care of sepsis. 1st revision of S2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V., DSG) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, DIVI) / F.M. Brunkhorst, P. Gastmeier, W. Kern [et al.] // *Internist. (Berl.).* – 2010 Jul. – V. 51 (7). – P. 925–932.
61. Carvalho, A. A. Characterization and molecular epidemiology of extensively prevalent nosocomial isolates of drug-resistant *Acinetobacter* spp / A. A. Carvalho, L. L. Cardoso, H. S. Nogueira [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2016 Aug 19. – V. 15 (3).
62. Casanueva, J. An infrequent cause of pulmonary atelectasis during mechanical ventilation / J. Casanueva, F. J. Gilsanz, P. Hernando [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 1981 Mar. – V. 53 (3). – P. 319.

63. CDC Device-associated Module VAE // January 2015. Modified April, 2015.
64. Chalmers, J. D. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in health care-associated pneumonia: a UK cohort study / J. D. Chalmers, J. K. Taylor, A. Singanayagam [et al.] // *Clin. Infect Dis.* – 2011 Jul 15. – V. 53 (2). – P. 107–1013.
65. Charles, M. P. Aetiological agents of ventilator-associated pneumonia and its resistance pattern – a threat for treatment / M. P. Charles, J. M. Easow, N. M. Joseph [et al.] // *Australas. Med. J.* – 2013. – V. 6 (9). – P. 430–434.
66. Charles, P. E. Mild-stretch mechanical ventilation upregulates toll-like receptor 2 and sensitizes the lung to bacterial lipopeptide / P. E. Charles, P. Tissieres, S. D. Barbar [et al.] // *Crit Care.* – 2011 Jul 27. – V. 15 (4). – P. 181.
67. Chatterjee, S. Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii* and Other *Acinetobacter* spp. Causing Neonatal Sepsis: Focus on NDM-1 and Its Linkage to ISA-ba125 / S. Chatterjee, S. Datta, S. Roy [et al.] // *Front Microbiol.* – 2016. – V. 7. – P. 1126.
68. Chiu, C. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs / C. Chiu, P. J. Openshaw // *Nat Immunol.* – 2015 Jan. – V. 16 (1). – P. 18–26.
69. Chiumello, D. Effects of thoraco-pelvic supports during prone position in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a physiological study / D. Chiumello, M. Cressoni, M. Racagni [et al.] // *Crit. Care.* – 2006. – V. 10 (3). – P. 87.
70. Chiumello, D. Visual anatomical lung CT scan assessment of lung recruitability / D. Chiumello, A. Marino, M. Brioni [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2013 Jan. – V. 39 (1). – P. 66–73.
71. Chiumello, D. Long-term outcomes in survivors of acute respiratory distress syndrome ventilated in supine or prone position / D. Chiumello, P. Taccone, V. Berto [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2012 Feb. – V. 38 (2). – P. 221–229.
72. Chiurazzi, C. Early Identification of Ventilator-associated Pneumonia Causative Pathogens: Focus on the Value of Gram-stain Examination / C. Chiurazzi, A. Motos-Galera, A. Torres // *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2015.* – Vincent J.-L.-Cham: Springer International Publishing, 2015. – P. 3–14.

73. Chollet-Martin, S. High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome / S. Chollet-Martin, P. Montravers, C. Gibert [et al.] // *Infect. Immun.* – 1993 Nov. – V. 61 (11). – P. 4553–4559.

74. Coppadoro, A. Novel preventive strategies for ventilator-associated pneumonia / A. Coppadoro, E. Bittner, L. Berra // *Crit. Care.* – 2012 Dec 12. – V. 16 (2). – P. 210.

75. Craven, D. E. Diagnosis of ventilator-associated respiratory infections (VARI): microbiologic clues for tracheobronchitis (VAT) and pneumonia (VAP) / D. E. Craven, J. Hudcova, Y. Lei // *Clin. Chest. Med.* – 2011 Sep. – V. 32 (3). – P. 547–557.

76. Dallas, J. VAT vs VAP: are we heading toward clarity or confusion? / J. Dallas, M. Kollef // *Chest.* – 2009 Feb. – V. 135 (2). – P. 252–255.

77. David, M. Analysis of atelectasis, ventilated, and hyperinflated lung during mechanical ventilation by dynamic CT / M. David, J. Karmrodt, C. Bletz [et al.] // *Chest.* – 2005 Nov. – V. 128 (5). – P. 3757–3770.

78. De Prost, N. How to prevent ventilator-induced lung injury? / N. De Prost, D. Dreyfuss // *Minerva Anesthesiol.* – 2012 Sep. – V. 78 (9). – P. 1054–1066.

79. Decailliot, F. Pressure-volume curves with and without muscle paralysis in acute respiratory distress syndrome / F. Decailliot, A. Demoule, S. M. Maggiore [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2006 Sep. – V. 32 (9). – P. 1322–1328.

80. Demchenko, I. T. Similar but not the same: normobaric and hyperbaric pulmonary oxygen toxicity, the role of nitric oxide / I. T. Demchenko, K. E. Welty-Wolf, B. W. Allen, C. A. Piantadosi // *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* – 2007. – Jul. – V. 293 (1). – P. 229–238.

81. Depuydt, P. O. Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit / P. O. Depuydt, S.I. Blot, D.D. Benoit [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2006 Mar. – V. 34 (3). – P. 653–659.

82. Di Bonito, M. Prognostic differences between VAP from *Acinetobacter baumannii* and VAP from other microorganisms / M. Di Bonito, S. Caiazzo, M. Iannazzone

[et al.] // Transl. Med. Uni. Sa. – 2012 May. – V. 3. – P. 15–21.

83. Dinarello, C. A. Proinflammatory cytokines / C. A. Dinarello // Chest. – 2000 Aug. – V. 118 (2). – P. 503–508.

84. Dinarello, C. A. The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1 / C. A. Dinarello // N. Engl J. Med. – 2000 Sep 07. – V. 343 (10). – P. 732–734.

85. Donnelly, S. C. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome / S. C. Donnelly, R. M. Strieter, P. T. Reid [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1996 Aug 01. – V. 125 (3). – P. 191–196.

86. Dreyfuss, D. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies / D. Dreyfuss, G. Saumon // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998 Jan. – V. 157 (1). – P. 294–323.

87. Dziri, R. Torres Characterization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella*, *Enterobacter*, and *Citrobacter* obtained in environmental samples of a Tunisian hospital / R. Dziri, N. Klibi, C. A. Alonso [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2016 Oct. – V. 86 (2). – P. 190–193.

88. Esan, A. Severe hypoxemic respiratory failure: part 1 – ventilatory strategies / A. Esan, D. R. Hess, S. Raoof [et al.] // Chest. – 2010. – May. – V. 137 (5). – P. 1203–1216.

89. Esteban, A. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study / A. Esteban, A. Anzueto, F. Frutos [et al.] // JAMA. – 2002 Jan 16. – V. 287 (3). – P. 345–355.

90. Esteban, A. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research / A. Esteban, N. D. Ferguson, M. O. Meade [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008 Jan 15. – V. 177 (2). – P. 170–177.

91. Esteban, A. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation / A. Esteban, F. Frutos-Vivar, A. Muriel [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013 Jul 15. – V. 188 (2). – P. 220–230.

92. Falcone, M. Healthcare-associated pneumonia: diagnostic criteria and distinc-

tion from community-acquired pneumonia / M. Falcone, M. Venditti, Y. Shindo, M. H. Kollef // *Int. J. Infect Dis.* – 2011 Aug. – V. 15 (8). – P. 545–550.

93. Fanelli, V. Mechanisms and clinical consequences of acute lung injury / V. Fanelli, V. M. Ranieri // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015 Mar. – V. 12, suppl. 1. – P. 3–8.

94. Faridy, E. E. Effect of ventilation on surface forces in excised dogs' lungs / E. E. Faridy, S. Permutt, R. L. Riley // *J. Appl. Physiol.* – 1966 Sep. – V. 21 (5). – P. 1453–1462.

95. Fernandez Fernandez, R. Pathophysiology of gas exchange in ARDS / R. Fernandez Fernandez // *Med. Intensiva.* – 2006 Nov. – V. 30 (8). – P. 374–378.

96. Ferreira, F. L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients / F. L. Ferreira, D. P. Bota, A. Bross [et al.] // *JAMA.* – 2001 Oct 10. – V. 286 (14). – P. 1754–1758.

97. Force, A. D. T. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / A. D. T. Force, V. M. Ranieri, G. D. Rubenfeld // *JAMA.* – 2012 Jun 20. – V. 307 (23). – P. 2526–2533.

98. Franchineau, G. Bedside Contribution of Electrical Impedance Tomography to Set Positive End-Expiratory Pressure for ECMO-Treated Severe ARDS Patients / G. Franchineau, N. Brechot, G. Lebreton [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017 Jan 19.

99. Frank, J. A. Differential effects of sustained inflation recruitment maneuvers on alveolar epithelial and lung endothelial injury / J. A. Frank, D. F. McAuley, J. A. Gutierrez [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2005 Jan. – V. 33 (1). – P. 181–188.

100. Frishman, J. I. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha-induced interleukin-8 in human blood cultures discriminates neutralization by the p55 and p75 TNF soluble receptors / J. I. Frishman, C. K. Edwards, M. G. Sonnenberg [et al.] // *J. Infect Dis.* – 2000 Dec. – V. 182 (6). – P. 1722–1730.

101. Fujino, Y. Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome / Y. Fujino, S. Goddon, M. Dolhnikoff [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2001 Aug. – V. 29 (8). – P. 1579–1586.

102. Fukuda, Y. Acute lung injury/ acute respiratory distress syndrome: progress in diagnosis and treatment. Topics: I. Pathogenesis and pathophysiology: 4. Pathophysiology and histopathology of ALI/ARDS / Y. Fukuda // *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. – 2011 Jun 10. – V. 100 (6). – P. 1536–1540.

103. Gajic, O. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation / O. Gajic, S. I. Dara, J. L. Mendez [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2004 Sep. – V. 32 (9). – P. 1817–1824.

104. Galani, V. The role of apoptosis in the pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): an up-to-date cell-specific review / V. Galani, E. Tatsaki, M. Bai [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2010 Mar 15. – V. 206 (3). – P. 145–150.

105. Garcia Vicente, E. Invasive mechanical ventilation in COPD and asthma / E. Garcia Vicente, J. C. Sandoval Almengor, L. A. Diaz Caballero [et al.] // *Med. Intensiva*. – 2011 Jun–Jul. – V. 35 (5). – P. 288–298.

106. Garcia-Gigorro, R. Utility of SOFA and Delta-SOFA scores for predicting outcome in critically ill patients from the emergency department / R. Garcia-Gigorro, I. Saez-de la Fuente, H. Marin Mateos [et al.] // *Eur. J. Emerg. Med.* – 2017 May 15.

107. Garnacho-Montero, J. How to treat VAP due to MDR pathogens in ICU patients / J. Garnacho-Montero, Y. Corcia-Palomo, R. Amaya-Villar, R. Martin-Villen // *BMC Infect Dis.* – 2014 Nov 28. – V. 14. – P. 135.

108. Garnacho-Montero, J. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP / J. Garnacho-Montero, C. Ortiz-Leyba, F. J. Jimenez-Jimenez [et al.] // *Clin. Infect Dis.* – 2003 May 01. – V. 36 (9). – P. 1111–1118.

109. Gattinoni, L. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome / L. Gattinoni, L. D'Andrea, P. Pelosi [et al.] // *JAMA*. – 1993 Apr 28. – V. 269 (16). – P. 2122–2127.

110. Gattinoni, L. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome / L. Gattinoni, P. Pelosi, S. Crotti, F. Valenza // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995 Jun. – P. 151 (6). – P. 1807–1814.

111. Gattinoni, L. CT scan in ARDS: clinical and physiopathological insights / L. Gattinoni, P. Pelosi, A. Pesenti [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.* – 1991. – V. 95. – P. 87–94.

112. Gattinoni, L. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? / L. Gattinoni, P. Pelosi, P. M. Suter [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998 Jul. – V. 158 (1). – P. 3–11.

113. Gattinoni, L. Ventilation in the prone position: for some but not for all? / L. Gattinoni, A. Protti // *CMAJ.* – 2008 Apr 22. – V. 178 (9). – P. 1174–1176.

114. Gattinoni, L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits / L. Gattinoni, P. Taccone, E. Carlesso, J. J. Marini // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013 Dec 01. – V. 188 (11). – P. 1286–1293.

115. Gattinoni, L. Ventilation in the prone position. The Prone-Supine Study Collaborative Group / L. Gattinoni, G. Tognoni, L. Brazzi, R. Latini // *Lancet.* – 1997. – V. 13 (350), N 9080. – P. 815.

116. Gilbert, D. N. The implications for Europe of revised FDA guidelines for clinical trials with anti-infective agents / D. N. Gilbert, T. R. Beam, C. M. Kunin // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1990 Jul. – V. 9 (7). – P. 552–558.

117. Goodman, R. B. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome / R. B. Goodman, R. M. Strieter, D. P. Martin [et al.] // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996 Sep. – V. 154 (3), N 1. – P. 602–611.

118. Gopalakrishnan, R. Changing trends in antimicrobial susceptibility and hospital acquired infections over an 8 year period in a tertiary care hospital in relation to introduction of an infection control programme / R. Gopalakrishnan, D. Sureshkumar // *J. Assoc. Physicians India.* – 2010 Dec. – V. 58, suppl. – P. 25–31.

119. Greenfield, L. J. Effect of Positive Pressure Ventilation on Surface Tension Properties of Lung Extracts / L. J. Greenfield, P. A. Ebert, D. W. Benson // *Anesthesiology.* – 1964 May–Jun. – V. 25. – P. 312–316.

120. Grmec, S. Comparison of APACHE II, MEES and Glasgow Coma Scale in patients with nontraumatic coma for prediction of mortality. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. Mainz Emergency Evaluation System / S. Grmec, V. Gas-

parovic // Crit. Care. – 2001. – V. 5 (1). – P. 19–23.

121. Hantke, M. The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score / M. Hantke, K. Holzer, S. Thone [et al.] // Chirurg. – 2000 Oct. – V. 71 (10). – P. 1270–1276.

122. Heredia-Rodriguez, M. Impact of ventilator-associated pneumonia on mortality and epidemiological features of patients with secondary peritonitis / M. Heredia-Rodriguez, M. T. Pelaez, I. Fierro [et al.] // Ann. Intensive Care. – 2016 Dec. – V. 6 (1). – P. 34.

123. Horan, T. C. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting / T. C. Horan, M. Andrus, M. A. Dudeck // Am. J. Infect Control. – 2008 Jun. – V. 36 (5). – P. 309–332.

124. Hunter, J. D. Ventilator associated pneumonia / J. D. Hunter // BMJ. – 2012 May 29. – V. 344. – P. 3325.

125. Iaroshetskii, A. I. Positive end-expiratory pressure adjustment in parenchymal respiratory failure: static pressure-volume loop or transpulmonary pressure? / A. I. Iaroshetskii, D. N. Protsenko, N. A. Rezepov, B. R. Gel'fand // Anesteziol. Reanimatol. – 2014 Jul–Aug. – V. 59 (4). – P. 53–59.

126. Imai, Y. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome / Y. Imai, J. Parodo, O. Kajikawa [et al.] // JAMA. – 2003 Apr 23–30. – V. 289 (16). – P. 2104–2112.

127. Imaizumi, T. Human endothelial cells synthesize ENA-78: relationship to IL-8 and to signaling of PMN adhesion / T. Imaizumi, K. H. Albertine, D. L. Jicha [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1997 Aug. – V. 17 (2). – P. 181–192.

128. International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS. American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, Societe de Reanimation Langue Francaise // Intensive Care Med. – 1999 Dec. – V. 25 (12). – P. 1444–1452.

129. Ioannidis, G. Barotrauma and pneumothorax / G. Ioannidis, G. Lazaridis, S.

Baka [et al.] // J. Thorac Dis. – 2015 Feb. – V. 7 (suppl. 1). – P. 38–43.

130. Jaber, S. Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction--human studies confirm animal model findings! / S. Jaber, B. Jung, S. Matecki, B. Petrof // Crit. Care. – 2011 Mar 11. – V. 15 (2). – P. 206.

131. Jackson, R. M. Pulmonary oxygen toxicity / R. M. Jackson // Chest. – 1985 Dec. – V. 88 (6). – P. 900–905.

132. Joseph, N. M. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: role of multi-drug resistant pathogens / N. M. Joseph, S. Sistla, T. K. Dutta [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. – 2010 May 01. – V. 4 (4). – P. 218–225.

133. Kacmarek, R. M. The mechanical ventilator: past, present, and future / R. M. Kacmarek // Respir. Care. – 2011 Aug. – V. 56 (8) – P. 1170–1180.

134. Kalanuria, A. Ventilator-associated pneumonia in the ICU / A. Kalanuria, W. Ziai, M. Mirski // Crit. Care. – 2014 Mar 18. – V. 18 (2). – P. 208.

135. Kangelaris, K. N. Is there still a role for the lung injury score in the era of the Berlin definition ARDS? / K. N. Kangelaris, C. S. Calfee, A. K. May [et al.] // Ann. Intensive Care. – 2014 Feb 18. – V. 4 (1). – P. 4.

136. Karvouniaris, M. Nosocomial MRSA pneumonia: data from recent clinical trials / M. Karvouniaris, D. Makris, D. Karabekos, E. Zakynthinos // Rev. Recent. Clin. Trials. – 2011 Sep. – V. 6 (3). – P. 235–240.

137. Kaur, J. Enhancing Phenotypic Detection of ESBL in AmpC co-producers by using Cefepime and Tazobactam / J. Kaur, G. Mahajan, K. Chand [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2016 Jan. – V. 10 (1). – P. 5–8.

138. Keane, M. P. Imbalance in the expression of CXC chemokines correlates with bronchoalveolar lavage fluid angiogenic activity and procollagen levels in acute respiratory distress syndrome / M. P. Keane, S. C. Donnelly, J. A. Belperio [et al.] // J. Immunol. – 2002 Dec 01. – V. 169 (11). – P. 6515–6521.

139. Keel, M. Predictive role of IL-6 for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in severely injured patients in the early intensive care phase / M. Keel, M. Birchler, G. A. Wanner [et al.] // Langenbecks. Arch. Chir. Suppl. Kongressbd. – 1998. – V. 115. – P. 1086–1087.

140. Kenney, R. A. Physiology of aging / R. A. Kenney // Clin. Geriatr Med. – 1985 Feb. – V. 1 (1). – P. 37–59.
141. Kieninger, A. N. Hospital-acquired pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment / A. N. Kieninger, P. A. Lipsett // Surg. Clin. North Am. – 2009 Apr. – V. 89 (2). – P. 439–461.
142. Klingstedt, C. Ventilation-perfusion relationships and atelectasis formation in the supine and lateral positions during conventional mechanical and differential ventilation / C. Klingstedt, G. Hedenstierna, S. Baehrendtz [et al.] // Acta. Anaesthesiol. Scand. – 1990 Aug. – V. 34 (6). – P. 421–429.
143. Klompas, M. Descriptive epidemiology and attributable morbidity of ventilator-associated events / M. Klompas, K. Kleinman, M. Murphy // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2014 May. – V. 35 (5). – P. 502–510.
144. Knaus, W. A. APACHE II: a severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner, J. E. Zimmerman // Crit. Care Med. – 1985 Oct. – V. 13 (10). – P. 818–829.
145. Koefoed-Nielsen, J. Does a solitary lobar collapse give pressure-lung volume relationship similar to that found in acute respiratory distress syndrome? A porcine experimental study / J. Koefoed-Nielsen, L. K. Hansen, A. Larsson // Clin. Physiol. Funct. Imaging. – 2008 Nov. – V. 28 (6). – P. 391–397.
146. Kollef, M. H. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients / M. H. Kollef // Clin. Infect Dis. – 2000 Sep. – V. 31 (suppl. 4). – P. 131–138.
147. Kollef, M. H. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs. de-escalation / M. H. Kollef // Crit. Care Med. – 2006 Mar. – V. 34 (3). – P. 903–905.
148. Kumar, A. Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure / A. Kumar, K. J. Falke, B. Geffin [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1970 Dec 24. – V. 283 (26). – P. 1430–1436.
149. L'Hommedieu, C. S. Cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure / C. S. L'Hommedieu, S. L. Farrell // JAMA. – 1985

Apr 19. – V. 253 (15). – P. 2195–2196.

150. Lambertsen, C. J. Oxygen toxicity; arterial and internal jugular blood gas composition in man during inhalation of air, 100% O₂ and 2% CO₂ in O₂ at 3.5 atmospheres ambient pressure / C. J. Lambertsen, J. H. Ewing, R. H. Kough [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1955 Nov. – V. 8 (3). – P. 255–263.

151. Lambiase, A. Typing of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with VAP in an intensive care unit / A. Lambiase, F. Rossano, O. Piazza [et al.] // *New Microbiol.* – 2009 Jul. – V. 32 (3). – P. 277–283.

152. Lapinsky, S. E. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure / S. E. Lapinsky, M. Aubin, S. Mehta [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1999 Nov. – V. 25 (11). – P. 1297–1301.

153. Lassen, H. C. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency / H. C. Lassen // *Lancet.* – 1953 Jan 03. – V. 1 (6749). – P. 37–41.

154. Lederer, W. Alveolar neopterin, procalcitonin, and IL-6 in relation to serum levels and severity of lung injury in ARDS / W. Lederer, M. Stichlberger, J. Hausdorfer [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013 Sep. – V. 51 (9). – P. 213–215.

155. Lim, C. M. Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient / C. M. Lim, H. Jung, Y. Koh [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003 Feb. – V. 31 (2). – P. 411–418.

156. Lim, C. M. Mechanistic scheme and effect of "extended sigh" as a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome: a preliminary study / C. M. Lim, Y. Koh, W. Park [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2001 Jun. – V. 29 (6). – P. 1255–1260.

157. Lin, T. J. Activation of macrophage CD8: pharmacological studies of TNF and IL-1 beta production / T. J. Lin, N. Hirji, G. R. Stenton [et al.] // *J. Immunol.* – 2000 Feb 15. – V. 164 (4). – P. 1783–1792.

158. Luce, J. M. The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure / J. M. Luce // *JAMA.* – 1984 Aug 10. – V. 252 (6). – P. 807–

811.

159. Luecke, T. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output / T. Luecke, P. Pelosi // *Crit. Care.* – 2005. – V. 9 (6). – P. 607–621.

160. Luo, X. R. Changes in interleukin-1beta in serum and bronchoalveolar lavage fluid in the patient with acute respiratory distress syndrome / X. R. Luo, W. L. Wu, L. Wang, X. Q. Ye, D. Zhang. – 2003 Jun. – V. 15 (6). – P. 365–366.

161. Maggiore, S. M. Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance / S. M. Maggiore, B. Jonson, J. C. Richard [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001 Sep 01. – V. 164 (5). – P. 795–801.

162. Marini, J. J. Lung recruitment during ARDS / J. J. Marini, M. B. Amato // *Minerva Anesthesiol.* – 2000 May. – V. 66 (5). – P. 314–319.

163. Marshall, J. C. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J. C. Marshall, D. J. Cook, N. V. Christou [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1995 Oct. – V. 23 (10). – P. 1638–1652.

164. Martin, T. R. Lung cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell Lecture / T. R. Martin // *Chest.* – 1999 Jul. – V. 116 (1). – P. 2–8.

165. Martinelli, G. Anatomic-pathological study on the effect of mechanical ventilation and barotrauma in the etiology of ARDS / G. Martinelli, M. Scesi, S. Faenza [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 1982 Nov. – V. 48 (11). – P. 761–766.

166. Masterton, R. G. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy / R. G. Masterton, A. Galloway, G. French [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2008 Jul. – V. 62 (1). – P. 5–34.

167. Mathru, M. Ventilator-induced barotrauma in controlled mechanical ventilation versus intermittent mandatory ventilation / M. Mathru, T. L. Rao, B. Venus // *Crit. Care Med.* – 1983 May. – V. 11 (5). – P. 359–361.

168. Matthay, M. A. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management / M. A. Matthay, G. A. Zimmerman // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2005 Oct. – V. 33 (4). – P.

319–327.

169. McCormack, H. M. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review / H. M. McCormack, D. J. Horne, S. Sheather // *Psychol. Med.* – 1988 Nov. – V. 18 (4). – P. 1007–1019.

170. Meade, M. O. 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 / M. O. Meade, D. J. Cook, G. H. Guyatt [et al.] // *JAMA.* – 2008 Feb 13. – V. 299 (6). – P. 637–645.

171. Medoff, B. D. Use of recruitment maneuvers and high-positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome / B. D. Medoff, R. S. Harris, H. Kesselman [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000 Apr. – V. 28 (4). – P. 1210–1216.

172. Meduri, G. U. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy / G. U. Meduri, D. Annane, G. P. Chrousos [et al.] // *Chest.* – 2009 Dec. – V. 136 (6). – P. 1631–1643.

173. Meduri, G. U. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time / G. U. Meduri, S. Headley, G. Kohler [et al.] // *Chest.* – 1995 Apr. – V. 107 (4). – P. 1062–1073.

174. Mentzelopoulos, S. D. Static pressure volume curves and body posture in acute respiratory failure / S. D. Mentzelopoulos, C. Roussos, S. G. Zakynthinos // *Intensive Care Med.* – 2005 Dec. – V. 31 (12). – P. 1683–1692.

175. Montravers, P. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study / P. Montravers, B. Veber, C. Auboyer [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2002 Feb. – V. 30 (2). – P. 368–375.

176. Moran, I. Acute physiologic effects of a stepwise recruitment maneuver in acute respiratory distress syndrome / I. Moran, L. Blanch, R. Fernandez [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2011 Dec. – V. 77 (12). – P. 1167–1175.

177. Moran, I. Recruitment manoeuvres in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome / I. Moran, E. Zavala, R. Fernandez [et al.] // *Eur. Respir. J. Suppl.* –

2003 Aug. – V. 42. – P. 37–42.

178. Moreno, R. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/ failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM / R. Moreno, J. L. Vincent, R. Matos [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1999 Jul. – V. 25 (7). – P. 686–696.

179. Mourgeon, E. Mechanical stretch stimulates macrophage inflammatory protein-2 secretion from fetal rat lung cells / E. Mourgeon, N. Isowa, S. Keshavjee [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2000 Oct. – V. 279 (4). – P. 699–706.

180. Murray, J. F. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome / J. F. Murray, M. A. Matthay, J. M. Luce, M. R. Flick // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988 Sep. – V. 138 (3). – P. 720–723.

181. Muzslay, M. ESBL-producing Gram-negative organisms in the healthcare environment as a source of genetic material for resistance in human infections / M. Muzslay, G. Moore, N. Alhussaini, A. Wilson // *J. Hosp. Infect.* – 2017 Jan. – V. 95 (1). – P. 59–64.

182. Nahum, A. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs / A. Nahum, J. Hoyt, L. Schmitz [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1997 Oct. – V. 25 (10). – P. 1733–1743.

183. Niederman, M. S. Guidelines for the management of respiratory infection: why do we need them, how should they be developed, and can they be useful? / M. S. Niederman // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 1996 May. – V. 2 (3). – P. 161–165.

184. Nin, N. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome / N. Nin, A. Muriel, O. Penuelas [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2017 Feb. – V. 43 (2). – P. 200–208.

185. Nuytinck, J. K. Pathophysiology of the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure (MOF) – a hypothesis / J. K. Nuytinck, R. J. Goris // *Neth J. Surg.* – 1985 Oct. – V. 37 (5). – P. 131–136.

186. Odenstedt, H. Slow moderate pressure recruitment maneuver minimizes negative circulatory and lung mechanic side effects: evaluation of recruitment maneuvers using electric impedance tomography / H. Odenstedt, S. Lindgren, C. Olegard [et

al.] // Intensive Care Med. – 2005 Dec. – V. 31 (12). – P. 1706–1714.

187. Papazian, L. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity / L. Papazian, F. Bregeon, X. Thirion [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996 Jul. – V. 154 (1). – P. 91–97.

188. Park, W. Y. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome / W. Y. Park, R. B. Goodman, K. P. Steinberg [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001 Nov 15. – V. 164 (10 Pt 1). – P. 1896–1903.

189. Parsons, P. E. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury / P. E. Parsons, M. D. Eisner, B. T. Thompson [et al.] // Crit. Care Med. – 2005 Jan. – V. 33 (1). – P. 230–232.

190. Pelosi, P. Prone position in acute respiratory distress syndrome / P. Pelosi, L. Brazzi, L. Gattinoni // Eur. Respir J. – 2002 Oct. – V. 20 (4). – P. 1017–1028.

191. Petrof, B. J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? / B. J. Petrof, S. N. Hussain // Curr. Opin. Crit. Care. – 2016 Feb. – V. 22 (1). – P. 67–72.

192. Philit, F. Subpleural air cysts. A complication of barotrauma during mechanical ventilation] / F. Philit, J. Y. Petit, X. Thomas [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 1990. – V. 7 (4). – P. 343–348.

193. Pinhu, L. Ventilator-associated lung injury / L. Pinhu, T. Whitehead, T. Evans, M. Griffiths // Lancet. – 2003 Jan 25. – V. 361 (9354). – P. 332–340.

194. Pneumonia in adults: diagnosis and management. NICE guidelines // CG191. – 2014 Dec.

195. Povoas P. Evaluation of a recruitment maneuver with positive inspiratory pressure and high PEEP in patients with severe ARDS / P. Povoas, E. Almeida, A. Fernandes [et al.] // Acta. Anaesthesiol. Scand. – 2004 Mar. – V. 48 (3). – P. 287–293.

196. Price, E. T. Modulatory effect of fenofibrate on endothelial production of neutrophil chemokines IL-8 and ENA-78 / E. T. Price, G. J. Welder, I. Zineh // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2012 Apr. – V. 26 (2). – P. 95–99.

197. Price, J. L. The evolution of breathing machines / J. L. Price // Med. Hist. – 1962 Jan. – V. 6. – P. 67–72.

198. Protsenko, D. N. Application of artificial lung respiration in intensive care units in Russia: national epidemiological research "RuVent" / D. N. Protsenko, A. I. Iaroshetskii, S. G. Suvorov [et al.] // *Anesteziol. Reanimatol.* – 2012 Mar–Apr. – N 2. – P. 64–72.
199. Protsenko, D. N. Alveolar mobilization maneuver (recruitment): solved and unsolved problems] / D. N. Protsenko, O. V. Ignatenko, A. I. Iaroshetskii, B. R. Gel'fand // *Anesteziol. Reanimatol.* – 2006 Nov–Dec. – N 6. – P. 42–47.
200. Pugin, J. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro / J. Pugin, I. Dunn, P. Jolliet [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998 Dec. – V. 275 (6), Pt. 1. – P. 1040–1050.
201. Putensen, C. Ventilator-associated systemic inflammation in acute lung injury / C. Putensen, H. Wrigge // *Intensive Care Med.* – 2000 Oct. – V. 26 (10). – P. 1411–1413.
202. Puy, R. J. Alterations in the pulmonary capillary bed during early O₂ toxicity in man / R. J. Puy, R. W. Hyde, A. B. Fisher [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1968 Apr. – V. 24 (4). – P. 537–543.
203. Rello, J. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia / J. Rello, L. Vidaur, A. Sandiumenge [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2004 Nov. – V. 32 (11). – P. 2183–2190.
204. Rogers, H. W. Endogenous IL-1 is required for neutrophil recruitment and macrophage activation during murine listeriosis / H. W. Rogers, C. S. Tripp, R. D. Schreiber, E. R. Unanue // *J. Immunol.* – 1994 Sep 01. – V. 153 (5). – P. 2093–2101.
205. Salman, D. Strategies to reduce ventilator-associated lung injury (VALI) / D. Salman, S. J. Finney, M. J. Griffiths // *Burns.* – 2013 Mar. – V. 39 (2). – P. 200–211.
206. Sanders, A. P. Pulmonary O₂ toxicity: energy metabolism and data analysis / A. P. Sanders, W. D. Currie // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1980 May. – V. 164 (1). – P. 82–88.
207. Santini, A. Prone position ameliorates lung elastance and increases functional residual capacity independently from lung recruitment / A. Santini, A. Protti, T. Langer [et al.] // *Intensive Care Med. Exp.* – 2015 Dec. – V. 3 (1). – P. 55.

208. Sapan, H. B. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in poly-trauma / H. B. Sapan, I. Paturusi, I. Jusuf [et al.] // *Int. J. Burns Trauma*. – 2016. – V. 6 (2). – P. 37–43.

209. Scaglione, F. Predicting the clinical efficacy of antibiotics: toward definitive criteria / F. Scaglione // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997 Mar. – V. 16 (3). – P. 56–59.

210. Schnyder-Candrian, S. Neutrophil-activating protein ENA-78 and IL-8 exhibit different patterns of expression in lipopolysaccharide- and cytokine-stimulated human monocytes / S. Schnyder-Candrian, A. Walz // *J. Immunol.* – 1997 Apr 15. – V. 158 (8). – P. 3888–3894.

211. Schuelter-Trevisol, F. New Delhi metallo-beta-lactamase-1-producing *Acinetobacter* spp. infection: report of a survivor / F. Schuelter-Trevisol, G. J. Schmitt, J. M. Araujo [et al.] // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* – 2016 Feb. – V. 49 (1). – P. 130–134.

212. Selvan, K. Complications and Resource Utilization Associated With Mechanical Ventilation in a Medical Intensive Care Unit in 2013 / K. Selvan, H. Edriss, M. Sigler, K. M. Nugent // *J. Intensive Care Med.* – 2017 Feb. – V. 32 (2). – P. 146–150.

213. Sheldon, W. H. The varieties of human physique: An introduction to constitutional psychology / W. H. Sheldon. – New York : Harper & Brothers, 1940. – 347 p.

214. Shi, C. Novel technologies to detect atelectotrauma in the injured lung / C. Shi, S. Boehme, E. K. Hartmann, K. Markstaller // *Exp. Lung. Res.* – 2011 Feb. – V. 37 (1). – P. 18–25.

215. Shorr, A. F. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis / A. F. Shorr, J. H. Sherner, W. L. Jackson, M. H. Kollef // *Crit. Care Med.* – 2005 Jan. – V. 33 (1). – P. 46–53.

216. Sirvent, J. M. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma / J. M. Sirvent, A. Torres, M. El-Ebiary [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997 May. – V. 155 (5). – P. 1729–1734.

217. Slutsky, A. S. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma / A. S. Slutsky // *Respir. Care.* – 2005 May. – V. 50 (5). – P. 646–659.

218. Slutsky, A. S. Ventilator-induced lung injury / A. S. Slutsky, V. M. Ranieri // N. Engl. J. Med. – 2013 Nov 28. – V. 369 (22). – P. 2126–2136.

219. Slutsky, A. S. Ventilator-induced lung injury / A. S. Slutsky, V. M. Ranieri // N. Engl. J. Med. – 2014 Mar 06. – V. 370 (10). – P. 980.

220. Sole Violan, J. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia / J. Sole Violan, J. A. Fernandez, A. B. Benitez [et al.] // Crit. Care Med. – 2000 Aug. – V. 28 (8). – P. 2737–2741.

221. Stamme, C. Effect of surfactant on ventilation-induced mediator release in isolated perfused mouse lungs / C. Stamme, F. Brasch, A. von Bethmann, S. Uhlig // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2002. – V. 15 (5). – P. 455–461.

222. Stenqvist, O. Practical assessment of respiratory mechanics / O. Stenqvist // Br. J. Anaesth. – 2003 Jul. – V. 91 (1). – P. 92–105.

223. Stewart, T. E. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group / T. E. Stewart, M. O. Meade, D. J. Cook [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998 Feb 05. – V. 338 (6). – P. 355–361.

224. Strieter, R. M. Cytokines in innate host defense in the lung / R. M. Strieter, J. A. Belperio, M. P. Keane // J. Clin. Invest. – 2002 Mar. – V. 109 (6). – P. 699–705.

225. Su, L. Genetic variants in the angiotensin-2 gene are associated with increased risk of ARDS / L. Su, R. Zhai, C. Sheu [et al.] // Intensive Care Med. – 2009 Jun. – V. 35 (6). – P. 1024–1030.

226. Suter, P. M. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis / P. M. Suter, S. Suter, E. Girardin [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992 May. – V. 145 (5). – P. 1016–1022.

227. Suzumura, E. A. Understanding recruitment maneuvers / E. A. Suzumura, M. B. Amato, A. B. Cavalcanti // Intensive Care Med. – 2016 May. – V. 42 (45). – P. 908–911.

228. Suzumura, E. A. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical out-

comes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis / E. A. Suzumura, M. Figueiro, K. Normilio-Silva [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2014 Sep. – V. 40 (9). – P. 1227–1240.

229. Szel, B. Successful elimination of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing nosocomial bacteria at a neonatal intensive care unit / B. Szel, Z. Reiger, E. Urban [et al.] // *World J. Pediatr.* – 2017 Jun. – V. 13 (3). – P. 210–216.

230. Taut, F. J. H. L.-R..A. Global variation in adherence to the ARDS Network ventilation protocol in the VALID study of rSP-C surfactant in severe respiratory failure [abstract] / F. J. H. L.-R..A Taut, W. Tillis, S. Yus [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – V. 33. – P. 236.

231. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale / G. Teasdale, B. Jennett // *Lancet.* – 1974 Jul 13. – V. 2 (7872). – P. 81–84.

232. The lungs at the frontlines of immunity // *Nat Immunol.* – 2015 Jan. – V. 16 (1). – P. 17.

233. Thille, A. W. Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance / A. W. Thille, J. C. Richard, S. M. Maggiore [et al.] // *Anesthesiology.* – 2007 Feb. – V. 106 (2). – P. 212–217.

234. Toth, I. Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome / I. Toth, T. Leiner, A. Mikor [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2007 Mar. – V. 35 (3). – P. 787–793.

235. Tremblay, L. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model / L. Tremblay, F. Valenza, S. P. Ribeiro [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1997 Mar 01. – V. 99 (5). – P. 944–952.

236. Tremblay, L. N. Injurious ventilation induces widespread pulmonary epithelial expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 messenger RNA / L. N. Tremblay, D. Miatto, Q. Hamid [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2002 Aug. – P. 30 (8). – P. 1693–1700.

237. Tremblay, L. N. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma /

L. N. Tremblay, A. S. Slutsky // *Proc. Assoc. Am. Physicians.* – 1998 Nov–Dec. – V. 110 (6). – P. 482–488.

238. Tsuda, A. Alveolar cell stretching in the presence of fibrous particles induces interleukin-8 responses / A. Tsuda, B. K. Stringer, S. M. Mijailovich [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 1999 Oct. – V. 21 (4). – P. 455–462.

239. Uhlig, S. Lung protective ventilation – pathophysiology and diagnostics / S. Uhlig, I. Frerichs // *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* – 2008 Jun. – V. 43 (6). – P. 438–445.

240. Umbrello, M. Current Concepts of ARDS: A Narrative Review / M. Umbrello, P. Formenti [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016 Dec 29. – V. 18 (1).

241. Valenza, F. Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role? / F. Valenza, M. Guglielmi, M. Maffioletti [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2005 Feb. – P. 33 (2). – P. 361–367.

242. Veldhuizen, R. A. Effects of mechanical ventilation of isolated mouse lungs on surfactant and inflammatory cytokines / R. A. Veldhuizen, A. S. Slutsky [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2001 Mar. – V. 17 (3). – P. 488–494.

243. Vieillard-Baron, A. Early patterns of static pressure-volume loops in ARDS and their relations with PEEP-induced recruitment / A. Vieillard-Baron, S. Prin, K. Chergui [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2003 Nov. – V. 29 (11). – P. 1929–1935.

244. Vincent, J. L. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee / J. L. Vincent, D. J. Bihari, P. M. Suter [et al.] // *JAMA.* – 1995 Aug 23–30. – V. 274 (8). – P. 639–644.

245. Vincent, J. L. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent, A. de Mendonca, F. Cantraine [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1998 Nov. – V. 26 (11). – P. 1793–1800.

246. Vincent, J. L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related

Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // Intensive Care Med. – 1996 Jul. – V. 22 (7). – P. 707–710.

247. Vincent, J. L. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units / J. L. Vincent, J. Rello, J. Marshall [et al.] // JAMA. – 2009 Dec 02. – V. 302 (21). – P. 2323–2329.

248. Vlahakis, N. E. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro / N. E. Vlahakis, M.A. Schroeder [et al.] // Am. J. Physiol. – 1999 Jul. – V. 277 (№ 1 Pt 1). – P. 167–173.

249. von Bethmann, A. N. Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung / A. N. von Bethmann, F. Brasch, R. Nusing [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998 Jan. – V. 157 (1). – P. 263–272.

250. Wagner, D. P. Statistical validation of a severity of illness measure / D. P. Wagner, W. A. Knaus, E. A. Draper // Am. J. Public Health. – 1983 Aug. – V. 73 (8). – P. 878–884.

251. Wang, W. Estimating the Causal Effect of Low Tidal Volume Ventilation on Survival in Patients with Acute Lung Injury / W. Wang, D. Scharfstein, C. Wang [et al.] // J. R. Stat. Soc. Ser. C. Appl. Stat. – 2011 Aug 01. – V. 60 (4). – P. 475–496.

252. Webb, H. H. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure / H. H. Webb, D. F. Tierney // Am. Rev. Respir. Dis. – 1974 Nov. – V. 110 (5). – P. 556–565.

253. Wongsurakiat, P. Changing pattern of ventilator settings in patients without acute lung injury: changes over 11 years in a single institution / H. H. Webb, D. F. Tierney // Chest. – 2004 Oct. – V. 126 (4). – P. 1281–1291.

254. Wrigge, H. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery / H. Wrigge, U. Uhlig [et al.] // Anesth. Analg. – 2004 Mar. – № 98 (3). – P. 775–781.

255. Wrigge, H. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function / H. Wrigge, J. Zinserling, F. Stuber [et al.] // Anesthesiology. – 2000 Dec. – V. 93 (6). – P. 1413–1417.

256. Yaroshetskiy, A. P. D. Strategy of antimicrobial therapy in patients with severe trauma: importance of initial severity state evaluation / A. P. D. Yaroshetskiy, S. Yakovlev, B. Gelfand // Critical Care. – 2005. – V. 9 (suppl. 1). – P. 21.

257. Yaroshetskiy, A. I. Significance of static pressure-volume loop for differential diagnostics and optimization of respiratory support in parenchymal respiratory failure / A. I. Yaroshetskiy, D. N. Protsenko [et al.] // Anesteziol. Reanimatol. – 2014 Mar–Apr. – № 2. – P. 21–26.

258. Суворов, С. Г. Национальное эпидемиологическое исследование Рувент: применение искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации и интенсивной терапии у детей / С. Г. Суворов, А. У. Лекманов, А. И. Ярошецкий, Д. Н. Проценко, Б. Р. Гельфанд // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 60 (2). – С. 27–32.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А (справочное).

Список учреждений и исследователей, принявших участие в РуВент

Российская Федерация

Архангельская область: Первая городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Е. Е. Волосевич г. Архангельска – 3 отделения (Кузьков В. В., Саскин В. А.); **Областная детская клиническая больница (Суханов Ю. В.); Областная клиническая больница (Кузьков В. В.).

Белгородская область: Муниципальная городская клиническая больница № 1, г. Белгород (Новиков Д. Ю.).

Брянская область: *Брянская областная детская больница (Алекса В. И.)

Волгоградская область: Городищенская ЦРБ (Полукеев Е.Ю.)

Вологодская область: Вологодская областная детская больница (Благова Е. В., Честнов М. В.)

Кемеровская область: Городская клиническая больница № 1 г. Кемерово (Воеводин С. В.); Городская клиническая больница № 3 имени М. А. Подгорбунского г. Кемерово (Марков А. В.); НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Григорьев Е.; В.)

Краснодарский край: Краснодарское муниципальное лечебно-диагностическое объединение (Городская больница № 2) – 3 отделения (Муронов А. Е.); Центральная районная больница администрации г. Белореченска (Азарьянц С. В.).

Красноярский край: Краевая клиническая больница – 2 отделения (Мацкевич В. А., Газенкамф А. А.); *Городская больница № 4 г. Красноярска (Бичурин Р. А.); Городская клиническая больница N 6 имени Н. С. Карповича г. Красноярска (Шведова М. А.); Городская клиническая больница N 20 г. Красноярска (Анисимов А. И.)

Ленинградская область: Детская клиническая больница (Блинов С. А.)

Москва: Городская клиническая больница № 1 имени Н. И. Пирогова г. Москвы (Остапченко Д. А., Стуклов А. В.); Городская клиническая больница имени С. П. Боткина г. Москвы – 2 отделения (Власенко А. В., Павлов Д. П., Родионов Е. П.); Городская клиническая больница № 4 г. Москвы (Свиридов С. В.); Городская клиническая больница № 7 г. Москвы (Ярошецкий А. И.); Городская клиническая больница № 12 г. Москвы (Луговой А. О.); Городская клиническая больница № 67 г. Москвы (Бастрикин С. Ю.); Городская клиническая больница № 81 г. Москвы (Гордеев Н. В., Карпун Н. А.); Детская клиническая больница Святого Владимира г. Москвы (Музуров А. Л.); Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского г. Москвы (Пилюттик С. Ф.); Детская городская клиническая больница № 13 имени Н. Ф. Филатова г. Москвы (Симаков А. А.); Тушинская детская городская больница г. Москвы – 3 отделения (Острейков И. Ф., Черных А. С., Штатнов М. К.); Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России (Галстян Г. М.); Институт хирургии имени А. В. Вишневского Минздравсоцразвития России – 2 отделения (Амеров Д. Б., Звягин А. А., Казеннов В. В.); Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени академика А. Н. Бакулева РАМН (Харькин А. В.); НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко РАМН (Полупан А. А.); Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского РАМН (Егоров В. М.); Центральная клиническая больница Святителя Алексия (Белоцерковский Б. З.)

Нижегородская область: Городская клиническая больница N 40 г. Нижний Новгород (Симутис И. С.); Детская городская клиническая больница № 1 г. Нижний Новгород (Козлова Е. М.)

Новосибирская область: Городская детская клиническая больница №1 г. Новосибирск – 2 отделения (Кольцов О. В., Сирота С. В.); Государственная Новосибирская областная клиническая больница – 3 отделения (Данченко С. В., Лашенкова Е. В., Саматов И. Ю.); *Медицинский центр «Авиценна» (Киншт Д. А.); ННИИПК имени академика Е. Н. Мешалкина Минздравсоцразвития России (Дерягин М. Н.).

Оренбургская область: Муниципальный городской клинический перина-

тальный центр (Воропаев И. В.).

Пермский край: Клиническая медико-санитарная часть № 1 г. Перми (Колесов А. П.); Медико-санитарная часть № 4 г. Перми (Дьяков Е. В., Николенко А. В.); Медико-санитарная часть № 9 имени М. А. Тверье г. Перми (Николенко А. В.); Пермская краевая клиническая больница (Николенко А. В.); Пермская краевая клиническая больница № 2 «Институт сердца» – филиал Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН (Николенко А. В.).

Приморский край: Городская клиническая больница № 2 г. Владивосток (Дунц П. В., Мнацаканян Л. А.).

Республика Бурятия: Республиканский перинатальный центр (Миткинов О. Э.).

Республика Татарстан: Детская городская больница с перинатальным центром г. Нижнекамска (Зарубин Д. А.); Детская республиканская клиническая больница (Закиров И. И., Мачина А. Н., Поликарпова М. В., Румянцева И. В.).

Республика Башкортостан: Городская клиническая больница № 21 г. Уфы (Садритдинов М. А.); Республиканская детская клиническая больница – 2 отделения (Миронов П. И.); Республиканская клиническая больница имени Г. Г. Куватова – 2 отделения (Золотухин К. Н., Поляков И. В., Рабухин П. П.).

Ростовская область: Областная детская больница (Чернозубенко А. В., Шаршов Ф. Г.).

Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России (Кулёв А. Г.); Медицинская академия последипломного образования (Мазурок В. А.); Городская больница № 40 Курортного административного района г. Санкт-Петербурга (Сманцеров К. В.)

Саратовская область: Детская городская больница № 1 г. Балаково (Таран С. П.); Клиническая больница им. С. Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета (Матвеев С. А.); Областная детская инфекционная клиническая больница (Турищев И. В.).

Сахалинская область: Сахалинская областная больница (Пикалов А. А.); Областная детская больница (Немец В. Д.).

Свердловская область и г. Екатеринбург: Городская клиническая больница

№ 40 г. Екатеринбурга – 3 отделения (Багин В. А., Бельский Д. В., Серов Р. Р., Солдатов А. С.); Детская городская клиническая больница № 9 г. Екатеринбурга (Брезгин Ф. Н.); Медицинское объединение «Новая больница» (ГКБ № 33) г. Екатеринбурга (Бычковский С. И., Дрозд А. В., Панёв Ю. В., Фесенко А. А.); Свердловская областная клиническая больница № 1 (Крашенинников С. В.); Центральная городская клиническая больница № 1 Октябрьского района г. Екатеринбурга (Собетова Г. В.); Центральная городская клиническая больница № 24 г. Екатеринбурга (Орлов А. В.).

Ставропольский край: Детская краевая клиническая больница (Обедин А. Н.).

Томская область: Асиновская центральная районная больница (Рипп Е. Г.); Городская больница № 3 г. Томска (Рипп Е. Г.); Детская больница № 4 г. Томска (Рипп Е. Г.); Клиническая больница № 81 Федерального медико-биологического агентства г. Северск (Рипп Е. Г.); Томская областная клиническая больница (Рипп Е. Г.); Тимирязевская центральная районная больница (Рипп Е. Г.).

Тюменская область: Тюменская областная клиническая больница (Финкель А. В.); Сургутская окружная клиническая больница (Коткова Е. Ф.)

Удмуртская Республика: Республиканская детская клиническая больница МЗ УР (Кощеев Д. В.)

Ханты-Мансийский автономный округ-Югра: Окружная клиническая больница (Меснянкин С.А.); Окружная клиническая больница «Травматологический центр» г. Сургут – 2 отделения (Касьянов К. Ф.).

Челябинская область: Дорожная клиническая больница (Плоткин Л. Л.); Челябинская областная клиническая больница (Сафронова Н. Н.).

Чувашская Республика: Городская больница № 5 г. Чебоксары (Орешников Е. В.); Республиканская детская клиническая больница (Лукоянов Д. В.)

Беларусь: 2-я городская клиническая больница г. Минска (Швец А. А.); 432 Главный военный клинический центр ВС РБ (Пацай Д. И.)

Украина: Винницкая областная клиническая детская больница (Дмитриев Д. В.).

Приложение Б
(справочное).
Опросная форма «Карточка центра РуВент»

1. Исследовательский центр РуВент №
2. Страна
3. Субъект (республика, край, область)
4. Полное наименование ЛПУ
5. Форма собственности ЛПУ (федеральное, субъекта федерации, муниципальное, ведомственное, частное)
6. Профиль ЛПУ (многопрофильный стационар, специализированный стационар)
7. Преимущественная категория пациентов ЛПУ (ургентные, плановые и ургентные, плановые)
8. Возраст пациентов в ЛПУ (взрослые, дети, взрослые и дети)
9. Профиль отделения реанимации и ИТ (общий, инфекционный, кардиологический, кардиохирургический, неврологический, нейрохирургический, неонатальный, ожоговый, терапевтический, токсикологический, хирургический)
10. Количество коек
11. Число ставок врачей анестезиологов-реаниматологов по штатному расписанию
12. Реальное число врачей анестезиологов-реаниматологов (физических лиц)
13. Доступность анализатора газов крови круглосуточно (да, нет)
14. Централизованное снабжение кислородом (да, нет)
15. Централизованное снабжение сжатым воздухом (да, нет)
16. Общее количество вентиляторов (работающие + ограниченно годные + неработающие)
17. Количество ограниченно годных вентиляторов
18. Количество неработающих вентиляторов
19. Марка и модель аппаратов ИВЛ (на основе предварительного опроса коллег был составлен список респираторов, используемых в ОРИТ)

20.Срок службы (менее 5 лет, 5–10 лет, более 10 лет)

21.Общее количество:

– ограниченно годные (аппараты, часть функциональных возможностей которых по проведению ИВЛ или мониторингу недоступна из-за неисправности, например, неработоспособности датчиков и т.п.);

– неработающие.

22.Транспортировка больных на ИВЛ внутри стационара в большинстве случаев (транспортный вентилятор, стационарный вентилятор, мешок типа «Амбу»))

23.Использование кислорода при транспортировке в большинстве случаев (да, нет)

24.Число пролеченных больных

25.Средняя длительность пребывания в ОРИТ, суток

26.Оборот койки

27.Средняя длительность ИВЛ, суток

28.Досуточная летальность, %

29.Общая летальность, %

30.Поступление по «скорой помощи», %

31.Поступление из других стационаров, %

32.Количество трахеостомий (из них пункционных)

33.Бронхоскопия доступна (круглосуточно, днем ежедневно, днем в рабочие дни, доступна редко, не доступна)

34.Плановая санационная бронхоскопия (проводится, не проводится)

Приложение В
(справочное).
Опросная форма «Протокол пациента РуВент»

1. Исследовательский центр РуВент №
2. Протокол пациента РуВент №
3. Инициалы пациента (например: ПМА)
4. Диагноз
5. Возраст (лет, месяцев)
6. Пол
7. Вес, кг
8. Рост, см
9. Дата поступления в стационар
10. Дата поступления в ОРИТ
11. Проводилась ли респираторная поддержка до поступления в ОРИТ (не проводилась, оксигенотерапия, ИВЛ, неинвазивная ИВЛ)
12. Дата начала ИВЛ
13. Вид ИВЛ (инвазивная, неинвазивная)
14. Вид интубации трахеи (оротрахеальная, назотрахеальная)
15. Дата первой реинтубации трахеи
16. Число реинтубаций
17. Дата трахеостомии
18. Метод трахеостомии (классическая, пункционная)
19. Причины начала ИВЛ (аспирация желудочного содержимого, внебольничная пневмонии, внутрибрюшная гипертензия, врожденная патология цнс, декомпенсация сердечной недостаточности, декомпенсация хр.паренхиматозных заболеваний легких, инсульт, краниоцефальные опухоли, нейро-мышечные заболевания, массивная кровопотеря, метаболические нарушения (в том числе эндокринные), нозокомиальная пневмония, обострение хобл, остановка кровообращения, ордс/опл, термическая травма, тромбоэмболия легочной артерии, тяжелая астма, тяжелая травма органов грудной клетки, тяжелая черепно-мозговая травма,

сепсис, спинальная травма, судорожный синдром, экзогенная интоксикация – алкоголь, наркотики, медикаменты и т.д.

20. Марка и модель вентилятора

21. Режим ИВЛ (SIMV-PS, BIPAP, SIMV, CMV, IPPV, CPAP-PS, PCV, CPAP, A/C, A/CMV, ASV, BiLevel, ВЧ осцилляторная, DuoPAP

22. Дыхательный объем, л

23. Частота дыхания, мин

24. РЕЕР, см вод. ст.

25. Инспираторное давление, см вод. ст.

26. Давление поддержки (Pressure Support), см вод. ст.

27. Соотношение вдоха к выдоху (I/E)

28. FiO₂, доля

29. Увлажнитель (да, нет)

30. Подогрев дыхательной смеси (да, нет)

31. Фильтр-тепловлагообменник (да, нет)

32. Воздух для ИВЛ (комнатный, из централизованной системы сжатого воздуха

33. Пиковое давление в дыхательных путях, см вод. ст.

34. Давление плато, см вод. ст.

35. Податливость (комплаенс), мл/см вод. ст., если есть возможность оценки

36. Сопротивление дыхательных путей, см вод.ст./л/с, если есть возможность оценки

37. Кислотно-основное состояние артериальной крови: pH; PaO₂, мм рт. ст.; PaCO₂, мм рт. ст.; FiO₂; BE, ммоль/л; частота исследования газов артериальной крови у пациента, раз в сутки; etCO₂, мм рт. ст.

40. Наличие пневмонии (да, нет)

41. Срок возникновения пневмонии (после начала ИВЛ, до начала ИВЛ)

42. Инфильтраты в квадрантах (0, 1, 2, 3, 4)

43. Настройка РЕЕР (да, нет)

44. Максимальное РЕЕР, см вод. ст.
 45. Метод настройки (по нарастающей, по убывающей)
 46. Применение маневров открытия альвеол (да, нет)
 47. Метод
 48. Вентиляция в положении лежа на животе (да, нет)
 49. Сколько преимущественно длился режим вентиляции на животе, часов в
сутки
 50. Продолжительность использования режима вентиляции на животе, сут.
 51. ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация (да, нет)
 52. Ингаляция NO (да, нет)
 53. Кортикостероиды (да, нет)
 54. Название препарата
 55. Суточная доза, мг
 56. Путь введения
 57. Сурфактант-терапия (да, нет)
 58. Название препарата
 59. Суточная доза, мг
 60. Способ введения
 61. Другие методы терапии ОДН (да, нет)
 62. Уточните метод
- Катамнез (через 21 день)
1. Пациент (жив, умер)
 2. Пациент находится (в профильном отделении, в ОРИТ, выписан)
 3. Пациент (без ИВЛ, на ИВЛ)
 4. Дата окончания ИВЛ
 5. Количество неуспешных попыток прекращения ИВЛ с экстубациями