

*На правах рукописи*



**Ярошецкий Андрей Игоревич**

**РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ГИПОКСЕМИЧЕСКОЙ  
ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СТРАТЕГИЯ И  
ТАКТИКА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ БИОМЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ**

**14.01.20 – анестезиология и реаниматология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва, 2018 г

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им.Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Гельфанд Борис Романович**

**Официальные оппоненты:**

**Аксельрод Борис Альбертович** - доктор медицинских наук, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им.акад.Б.В.Петровского», отделение анестезиологии и реанимации №2, заведующий отделением

**Попугаев Константин Александрович** - доктор медицинских наук, ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им.А.И.Бурназяна» ФМБА России, Институт последипломного профессионального образования, кафедра анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, заведующий кафедрой, Центр анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, руководитель Центра

**Овезов Алексей Мурадович** - доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф.Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им.А.Н.Бакулева» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в «\_\_\_» часов на заседании Диссертационного Совета Д.208.040.11 в ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г.Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1, а также на сайте организации: [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Тельпухов Владимир Иванович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Гипоксемическая (также, в русскоязычной литературе, паренхиматозная) острая дыхательная недостаточность (ОДН) возникает вследствие патологических изменений, связанных с нарушением вентиляции и/или кровоснабжения собственно паренхимы легких. К наиболее частым причинам, вызывающим гипоксемическую ОДН относят пневмонию (в том числе, вызванную вирусами, простейшими и грибами, нозокомиальную и вентилятор-ассоциированную (ВАП)), ателектазы, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), отек легких, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), реже встречаются неспецифические диффузные паренхиматозные заболевания легких (идиопатический легочный фиброз, интерстициальная пневмония и т.д.) [Shah RD, 2017; Гельфанд Б.Р., 2016; Чучалин А.Г., 2016; Власенко А.В., 2016; Gattinoni L, 2016; Esteban A, 2013; Кассиль В.Л., 2013; Храпов К.Н., 2011; Грицан А.И., 2003; Николаенко Э.М., 1989]. От 15 до 55% пациентов нуждаются в инвазивной респираторной поддержке (собственно, ИВЛ)[Gattinoni L, 2016; Esteban A, 2013; Кассиль В.Л., 2013]. Летальность у пациентов с гипоксемической ОДН достигает 40-50%, несмотря на проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с использованием современных аппаратов ИВЛ (вентиляторов) [Shah RD, 2017; Gattinoni L, 2016; Гельфанд Б.Р., 2016; Власенко А.В., 2016; Esteban A, 2013].

Современное понимание стратегии респираторной поддержки (РП) при гипоксемической ОДН предполагает баланс между патогенетическим воздействием на альвеолы (открытие альвеол и поддержание их открытыми) за счет настройки положительного конечно-экспираторного давления (РЕЕР) в сочетании с предотвращением перерастяжения уже открытых альвеол и недопущения вентилятор-ассоциированного повреждения легких (ВАПЛ) [Marini J, 2016; Nieman G, 2016; Gattinoni L, 2016; Гельфанд Б.Р., 2016; Власенко А.В., 2016; Chiumello D, 2008]. Концепция ВАПЛ появилась в конце 20-го века после проведения целого ряда экспериментальных исследований у животных, показавших повреждающую роль высокого давления (баротравма), высокого дыхательного объема ( $V_t$ , tidal volume)(волюмотравма), низкого РЕЕР (ателектатическое повреждение), что приводит ко вторичному повреждению интактных легких посредством механизма механотрансдукции, трансформирующего механические воздействия на альвеолы и экстрацеллюлярную матрицу легких в экспрессию альвеолоцитами провоспалительных цитокинов (биотравма) [Marini J, 2016; Gattinoni L, 2016; Гельфанд Б.Р., 2016; Власенко А.В., 2012; Chiumello D, 2008; Dreyfuss D, 1998]. Повреждающий эффект высокого дыхательного объема и низкого РЕЕР подтвердили после проведенных экспериментальных работ, исследований у пациентов с ОРДС, а также у пациентов плановой хирургии [Пшеничный Т.А., 2016; Amato M, 2015; Levin M, 2014; Severgnini P, 2013; Futier E, 2013; Neto AS, 2012; Игнатенко О.В., 2011; Briel, M; 2010; Gajic O, 2004; Bendixen H, 1963]. У 15-86% пациентов при проведении ИВЛ развивается вентилятор-ассоциированная пневмония, которая приводит к удлинению сроков лечения и ухудшению прогноза пациентов (Shah RD, 2017; Esteban A, 2013; Гельфанд Б.Р., 2016; Проценко Д.Н., 2003). Для эффективного и безопасного открытия альвеол и недопущения их перераздувания при применении РЕЕР также необходимо оценивать «рекрутабельность» легких пациента [Cressoni M, 2017; Caironi P, 2015; Amato M, 2015; Dellamonica J, 2011].

При выборе режима ИВЛ и настройке РЕЕР у пациентов с гипоксемической ОДН существует целый ряд мифов, которые касаются биомеханики дыхания: миф о большей пользе режимов вентиляции с управляемым давлением, миф о настройке РЕЕР по нижней точке перегиба петли «давление-объем», миф о настройке РЕЕР по динамической петле «давление-объем», миф о вреде «высокого» РЕЕР [Кассиль В.Л., 2013; Грицан А.И., 2003].

На сегодняшний день не существует протоколов и рекомендаций настройки положительного конечно-экспираторного давления при гипоксемической дыхательной недостаточности, основанных на биомеханике дыхания и вентилятор-ассоциированном повреждении лёгких (Грицан А.И., 2015; Dellinger RP, 2013). Мнение экспертов за несколько десятилетий существования РЕЕР колебалось между минимальным РЕЕР в сочетании с максимальной доставкой кислорода и «высоким» РЕЕР, обеспечивающим максимальное открытие коллабированных альвеол (Amato M, 2017; Власенко А.В., 2012; Amato M, 1995; Suter P, 1975). Ни одно из многоцентровых контролируемых исследований, в которых настройку РЕЕР осуществляли в соответствии с таблицей или схемой, без учета физиологических параметров пациента не показало улучшения исходов (ARDS Network, 2004; Meade MO, 2008; Mercat A, 2008; Talmor D, 2008). Все проведенные клинические и большинство экспериментальных исследований по оценке эффективности и безопасности настройки параметров РП, ВАПЛ, основаны на полностью управляемых режимах ИВЛ, а исследования при полностью вспомогательной ИВЛ единичны (Yoshida T, 2013; Yoshida T, 2012). Необходимость разработки алгоритма выбора параметров респираторной поддержки у пациентов с гипоксемической ОДН, основанных на биомеханике дыхания, минимизации ВАПЛ и оптимизации работе дыхания при полностью управляемой и полностью вспомогательной ИВЛ и послужили побудительной причиной исследования и определили его цель и задачи.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на многочисленность публикаций, анализ литературы показывает, что при выборе оптимальных параметров респираторной поддержки при гипоксемической ОДН существует ряд неразрешенных проблем: отсутствует сравнительная оценка настройки РЕЕР, эффективности и безопасности при помощи статической петли «давление-объем», транспульмонального давления, функциональной остаточной емкости (ФОЕ), волюметрической капнографии; несмотря на подробный математический анализ и экспериментальные данные, не определена прогностическая значимость статической петли «давление-объем»; не проведен сравнительный анализ частоты развития диффузного и локального повреждения альвеол при формальных критериях ОРДС при помощи компьютерной томографии (КТ) легких; отсутствуют данные о влиянии длительной ИВЛ (более 72 часов) на развитие вентилятор-ассоциированного повреждения легких; не определены показатели распространенности повреждающих режимов ИВЛ в стационарах РФ; отсутствуют данные о повреждении легких при увеличении РЕЕР на основании измерения транспульмонального давления и движущего давления («driving pressure»); малочисленны работы по оценке биомеханики дыхания, рекрутабельности альвеол и вентилятор-ассоциированного повреждения легких при проведении ИВЛ в полностью вспомогательных режимах; практически отсутствуют работы по использованию мониторинга трахеального давления для настройки параметров респираторной поддержки.

**Цель исследования** - улучшение результатов лечения пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью на основе оригинальной системы оценки биомеханики респираторной системы для выбора параметров полностью принудительной и полностью вспомогательной искусственной вентиляции лёгких.

### **Задачи исследования:**

1. Выявление основных повреждающих факторов ИВЛ и возможности их оценки при помощи расширенного мониторинга физиологии респираторной системы;
2. Оценка распространенности «повреждающих» режимов и параметров респираторной поддержки в крупных стационарах РФ;

3. Дифференциальная диагностика гипоксемической ОДН при помощи КТ легких и у постели больного при помощи методов оценки биомеханики дыхания и морфо-физиологическое сравнение этих методов;
4. Выбор эффективного и безопасного уровня РЕЕР у пациентов с первичным и вторичным повреждением легких на основании расширенного мониторинга биомеханики дыхания в зависимости от преобладающего патогенетического механизма - на основании мониторинга ФОЕ при первичном повреждении легких и на основании транспульмонального давления при вторичном ОРДС;
5. Определение безопасного уровня РЕЕР на основании волюметрической капнографии;
6. Выбор безопасных параметров респираторной поддержки на основании оценки биомеханики дыхания и повреждения легких при полностью вспомогательной вентиляции легких (Pressure Support Ventilation-PSV) на основании комбинированного мониторинга трахеального, пищеводного и транспульмонального давлений.

### **Научная новизна результатов исследования**

Впервые проведена оценка распространенности «повреждающих» режимов респираторной поддержки в России. Впервые в мировой литературе проанализировано влияние высокого дыхательного объема и низкого РЕЕР на вентилятор-ассоциированное повреждение легких и вентилятор-ассоциированную пневмонию при проведении ИВЛ по внелегочным показаниям в течение длительного времени (более 72 часов). Впервые в отечественной практике проведена полная оценка прогностической значимости статической петли «давление-объем» для дифференциальной диагностики локального и диффузного повреждения легких, оценки рекрутабельности и выбора уровня РЕЕР. Впервые в отечественной практике проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности настройки РЕЕР при гипоксемической ОДН на основании нижней точки перегиба статической петли «давление-объем», нулевому транспульмональному давлению на выдохе и волюметрической капнографии и максимальному индексу  $PaO_2/FiO_2$ . Впервые в отечественной практике проведена оценка эффективности и безопасности настройки РЕЕР на основании мониторинга ФОЕ и волюметрической капнографии при первичном ОРДС. Впервые в мировой литературе проведена оценка повреждения легких и биомеханики дыхания при проведении полностью вспомогательной ИВЛ (Pressure Support Ventilation) на основании мониторинга трахеального, пищеводного и транспульмонального давлений. Разработан оригинальный алгоритм оценки параметров биомеханики респираторной системы для выбора параметров полностью принудительной и полностью вспомогательной ИВЛ.

### **Теоретическая значимость результатов исследования**

Получены данные о влиянии неадекватно подобранных параметров ИВЛ (дыхательного объема и РЕЕР) на повреждение легочной ткани и развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии при проведении длительной ИВЛ по внелегочным показаниям.

Изучена распространенность повреждающих параметров респираторной поддержки в крупных многопрофильных стационарах РФ. Показано, что настройка уровня РЕЕР по нулевому транспульмональному давлению на выдохе эффективно оптимизирует газообмен, не приводит к гемодинамическим нарушениям и увеличению мертвого пространства и не усиливает вентилятор-ассоциированное повреждение легких.

Продемонстрировано, что оценка рекрутабельности альвеол на основании мониторинга ФОЕ и волюметрической капнографии у пациентов с ОРДС вследствие гриппа А(Н1N1) позволяет оценить прогноз и выбрать стратегию лечения: вентиляция легких либо с оптимальным уровнем РЕЕР, либо в комбинации с экстракорпоральными методами обеспечения газообмена (например, экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО)).

Установлены факторы повреждения легких при проведении полностью вспомогательной вентиляции легких в режиме Pressure Support Ventilation на основании мониторинга трахеального и пищевода давления. Получены и проанализированы оптимальные формы кривых «трахеальное давление-время» и «пищеводное давление-время», а также динамических петель «трахеальное давление-объем» и «пищеводное давление-объем» с точки зрения работы дыхания, повреждения легких и возможной вентилятор-индуцированной диафрагмальной дисфункции.

### **Практическая значимость результатов исследования**

При оценке двух «режимов» ИВЛ установлено, что сочетание дыхательного объема 12 мл/кг идеальной массы тела (ИМТ) и «низкого» РЕЕР 5 мбар приводит к большему повреждению легочной ткани и увеличению частоты вентилятор-ассоциированной пневмонии по сравнению с ДО 6 мл/кг ИМТ и РЕЕР 10 мбар при проведении длительной ИВЛ по внелегочным показаниям. Установлено, что маневры рекрутирования альвеол у пациентов с гипоксемической ОДН, развившейся на фоне ИВЛ исходно интактных легких, приводят к значительному снижению сердечного и ударного индексов, которое длится в течение нескольких часов после проведения маневра вне зависимости от типа маневра.

Проведена сравнительная оценка значимости КТ легких и статической петли «давление-объем» для диагностики диффузного альвеолярного повреждения, определена клинико-диагностическая значимость статической петли «давление-объем».

Проведена сравнительная оценка эффективности нескольких методов настройки РЕЕР: эмпирического (по максимальному индексу  $PaO_2/FiO_2$ , по нижней точке перегиба статической петли давления-объем, по максимальной податливости респираторной системы, по нулевому транспульмональному давлению на выдохе).

У пациентов с ОРДС вследствие гриппа А(H1N1) выявлены оптимальные величины РЕЕР с точки зрения баланса между открытием альвеол и перераздуванием уже открытых альвеол на основании мониторинга ФОЕ и волюметрической капнографии.

Разработан алгоритм выбора параметров респираторной поддержки на основании анамнестических факторов (тип ОРДС, индекс массы тела, наличие внутрибрюшной гипертензии) томографической картины легких, параметров статической петли «давление-объем», данных транспульмонального давления, измерения ФОЕ и волюметрической капнографии.

Разработаны алгоритм и рекомендации по выбору оптимальных параметров настройки Pressure Support Ventilation с точки зрения оксигенации, рекрутабельности альвеол, ВАПЛ и возможного вентилятор-индуцированного повреждения диафрагмы на основании мониторинга трахеального и пищевода давления, а также динамических петель «трахеальное давление-объем» и «пищеводное давление-объем».

### **Реализация и внедрение результатов в практику**

Научные положения, практические рекомендации и разработанные методы, сформулированные в диссертации, внедрены в практическую деятельность отделения анестезиологии и реанимации Городской клинической больницы №67 им. Л.А.Ворохובה г. Москвы, Городской клинической больницы №68 г. Москвы, Городской клинической больницы им. С.С.Юдина г. Москвы. Основные положения работы включены в программу курсов последипломного обучения кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова.

## **Методология и методы исследования**

В работе использованы эмпирические и теоретические методы исследования. Решения задач базируются на клинических данных, данных комплексной инструментальной оценки патофизиологии дыхания, известных теоретических и подтвержденных экспериментальными и клиническими исследованиями положениях о вентилятор-ассоциированном повреждении лёгких и современных методах статистического анализа. Методологической и теоретической основой диссертационного исследования явились исследования отечественных и зарубежных ученых, специализирующихся в области физиологии и патофизиологии дыхания, респираторной поддержки, вентилятор-ассоциированного повреждения лёгких. Большое значение в теоретическом аспекте имели научные исследования по изучению физиологии и патофизиологии дыхания, транспорта кислорода, вентилятор-ассоциированного повреждения легких. В диссертационном исследовании последовательно и взаимосвязано применялись такие методы научного познания как наблюдение, описание, дедукция, синтез, анализ, моделирование, прогнозирование, обобщение. Используются клинические, инструментальные, лабораторные, статистические методы исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Использование дыхательного объема выше 6 мл/кг идеальной массы тела и РЕЕР менее 8 мбар при проведении управляемой ИВЛ у пациентов с интактными легкими приводит к прогрессированию вентилятор-ассоциированного повреждения легких, увеличению частоты развития и степени тяжести вентилятор-ассоциированной пневмонии, ухудшению оксигенирующей функции легких, такие повреждающие режимы ИВЛ широко применяют в ОРИТ Российской Федерации.
2. Для выбора эффективного и безопасного РЕЕР и уменьшения вентилятор-ассоциированного повреждения легких у пациентов с гипоксемической ОДН необходимо оценить рекрутабельность альвеол; ведущими в оценке рекрутабельности альвеол и выборе оптимального РЕЕР при ИВЛ у пациентов с гипоксемической ОДН являются причина ОДН, томографическая картина легких, индекс массы тела, внутрибрюшное давление; дополнительными методами оценки рекрутабельности альвеол являются оценка величины нижней точки перегиба статической петли «давление-объем», оценка объема вовлеченных в газообмен альвеол во время построения статической петли «давление-объем» с рекрутированием, величина транспульмонального давления на выдохе и прирост ФОЕ выше ожидаемого.
3. Волюметрическая капнография позволяет оценить перераздувание уже открытых альвеол при увеличении РЕЕР, что обеспечивает безопасность при выборе уровня РЕЕР и уменьшает вентилятор-ассоциированное повреждение легких при проведении ИВЛ у пациентов с гипоксемической ОДН; данный метод мониторинга является доступным и неинвазивным.
4. У большинства пациентов с диффузным альвеолярным повреждением и высокой рекрутабельностью альвеол (внегочный ОРДС) для выбора оптимального РЕЕР следует использовать величину нулевого транспульмонального давления на выдохе в сочетании с волюметрической капнографией, у этих пациентов оптимум РЕЕР находится в пределах 12-18 мбар, перераздувание альвеол и гемодинамические нарушения становятся значимыми при увеличении РЕЕР выше 14 мбар, транспульмональное давление плато достигает повреждающих значений при РЕЕР выше 18 мбар.
5. У пациентов с первичным ОРДС вследствие гриппа А (H1N1) для выбора оптимального РЕЕР следует использовать мониторинг ФОЕ в сочетании с волюметрической капнографией, у этих пациентов эффективный и безопасный уровень РЕЕР 16 (15;18) мбар, а перераздувание уже открытых альвеол становится значимым при РЕЕР выше 20 мбар.

6. Дополнительный мониторинг трахеального и пищевого давления при проведении полностью вспомогательной вентиляции легких в режиме Pressure Support Ventilation позволяет выбрать оптимальные с точки зрения вентилятор-ассоциированного повреждения легких и диафрагмы основные параметры респираторной поддержки. Мониторинг пищевого давления носит вспомогательный характер, в отсутствие мониторинга пищевого давления следует использовать более простой и доступный мониторинг трахеального давления.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных результатов обусловлена тщательным планированием каждого этапа исследования. Разработанная оригинальная система оценки биомеханики респираторной системы для выбора параметров полностью принудительной и полностью вспомогательной ИВЛ основана как на уже известных в патофизиологии гипоксемической ОДН клинических и инструментальных данных, так и на примененных проверяемых параметрах, которые обоснованы проведенными клиническими и инструментальными исследованиями. Надежность результатов обусловлена большим общим количеством наблюдений, достаточной репрезентативностью и однородностью групп при сравнительном анализе, адекватностью методов исследования и применением мощных современных непараметрических способов статистической обработки данных. Методики сбора и обработки исходной информации, использованные в исследовании, а также единицы измерений корректны. Лабораторные и инструментальные исследования проводились на сертифицированном оборудовании.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, отрасли наук – медицинские науки, а также области исследований: изучение синдромов критических состояний организма и внедрение в клиническую практику новых методов искусственной вентиляции легких, искусственного кровообращения, экстракорпоральной детоксикации, гипербарической оксигенации; разработка и внедрение в клиническую практику дыхательной и контрольно-диагностической аппаратуры на основе новых технологий.

### **Апробация результатов**

Основные положения диссертации доложены на 4-м и 5-м Международном конгрессе по респираторной поддержке (Красноярск, 2013, 2017), 30th, 32th, 33th, 37th International Symposiums on Intensive Care and Emergency Medicine (Brussels, 2010, 2012, 2013, 2017), 23th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine (Barcelona, 2010), 55th Annual Conference of the Israeli society of critical care medicine (Haifa, 2013), Барнаульской краевой научно-практической конференции врачей анестезиологов-реаниматологов (Барнаул, 2009), 8-й научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии» (Москва, 2010), 2-м конгрессе по респираторной поддержке (Москва, 2010), 20-м национальном конгрессе «Болезни органов дыхания» (Москва, 2010), 6-м Российском конгрессе «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» (Московская область, г.Московский, 2011), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные режимы механической вентиляции легких и стандарты мониторинга жизненно-важных систем организма» (Алматы, 2011), Конгрессе «Рунейро» (Москва, 2012), Циклах тематического усовершенствования кафедры анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии «Современная респираторная поддержка в интенсивной медицине» (Екатеринбург, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018), 8-



й, 9-й, 12-й и 13-й Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии (Геленджик, 2011, 2012, 2015, 2016), заседаниях Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов (2009, 2016), 13-м (Санкт-Петербург, 2012), 14-м (Казань 2014) и 15-м (Москва, 2016) съездах Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ, 6-й Всероссийской конференции с международным участием «Беломорский симпозиум» (Архангельск, 2015), 3-й Научно-практической конференции «Современные стандарты в кардиоанестезиологии: от науки к практике» (Новосибирск, 2015), Школах Зильбера «Открытый форум» (Петрозаводск, 2014, 2015, 2016, 2017).

Апробация диссертационной работы проведена на совместной научной конференции Кафедры анестезиологии и реаниматологии Факультета дополнительного профессионального образования, Кафедры анестезиологии и реаниматологии Лечебного факультета, Кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии Факультета дополнительного профессионального образования, Отдела анестезиологии и реаниматологии НИИ Клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И.Пирогова» (Протокол №3 от 29.06.2017 г.)

**Публикации** По материалам исследования опубликовано 37 научных публикаций, в том числе 18 статей – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций результатов диссертационных исследований (в 12 из них- результаты исследований), из которых 11 статей проиндексированы базой данных Scopus, 5 работ - в сборниках международных конференций, которые проиндексированы базой данных Scopus и Web of Science; 4 статьи - в отраслевых журналах. Материалы исследований изложены в 10 монографиях.

#### **Личный вклад автора**

Диссертация является результатом обобщения работ автора с 2005 по 2017 гг, выполненных в РНИМУ им.Н.И.Пирогова. Автором лично проведены научное обоснование, разработка протокола исследования, освоение и внедрение методик исследования, а также разработка оригинальной системы оценки параметров биомеханики респираторной системы для выбора параметров полностью принудительной и полностью вспомогательной ИВЛ. Автор принимал непосредственное участие в лечении всех пациентов, включенных в исследование, кроме пациентов включенных в мультицентровое эпидемиологическое исследование. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии в проведении всех этапов исследования: от постановки и клинической реализации задач до статистической обработки полученных данных, их анализа, формулировки выводов, публикации результатов в научных изданиях и в виде докладов, а также внедрении разработанных методов оценки параметров биомеханики респираторной системы в клиническую практику. Ряд исследований по изучению клинической и функциональной диагностики вентилятор-ассоциированного повреждения легких, особенностей цитокиногенеза и гемодинамики выполнены совместно с Д.Н.Проценко, О.В.Игнатенко, Р.М. Магомедовым, С.Г. Суворовым, А.У. Лекмановым. На начальном этапе работы постановка задач осуществлялась совместно с академиком РАН профессором Б.Р. Гельфандом. Оформление клинических рекомендаций по результатам исследований проводилось совместно с А.И.Грицаном, А.В.Власенко, А.А.Ерёменко, А.П.Зильбером, В.Л.Кассилем, Э.М.Николаенко, Б.Р.Гельфандом, М.Ю.Кировым, А.П.Колесниченко, В.А.Мазурком, С.В.Гаврилиным, И.Б.Заболотских, К.М.Лебединским, И.Н.Лейдерманом, А.А. Астаховым, А.А.Астаховым (мл.), В.А.Волчковым, Е.А.Евдокимовым, В.В.Морозом, М.И.Неймарком, Н.А.Малышевым, Ю.С.Полушиным, Д.Н.Проценко, В.А.Рудновым, К.Н.Храповым, С.В.Царенко.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 473 страницах машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, 6 глав (описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, и указателя литературы, включающего 336 источников, из них 52 отечественных и 284 иностранных. Диссертация иллюстрирована 113 таблицами, 164 рисунками, 1 схемой.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Характеристика материала и методов исследования**

Данная работа является клинической и основана на выборе безопасных и эффективных параметров респираторной поддержки при помощи расширенного мониторинга физиологии респираторной системы у пациентов ОРИТ с гипоксемической ОДН при проведении респираторной поддержки. В исследование, одобренное этическим комитетом, было включено 875 пациентов, из них 470 - в составе мультицентрового исследования.

Материалом настоящей работы являются результаты исследований, проведенных в период с 2005 по 2017 годы в ОРИТ Городской клинической больницы №7 и Отделении анестезиологии-реанимации №4 (хирургической реанимации) Городской клинической больницы №67 им.Л.А.Ворохобова Департамента Здравоохранения г. Москвы, ОРИТ других стационаров Департамента Здравоохранения г. Москвы, а также ОРИТ стационаров РФ (в составе мультицентрового исследования). Настоящее исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И.Пирогова» (протокол №163 от 20 марта 2017 г) и проведено в соответствии с правилами GCP, включая получение от всех обследуемых информированного согласия на участие в исследовании.

Общими критериями включения для всех этапов исследований были: острая дыхательная недостаточность; респираторная поддержка через эндотрахеальную или трахеостомическую трубку; подписанное информированное согласие пациента (или консилиума врачей) на участие в исследовании.

Общими критериями исключения для всех этапов исследований были: ожидаемая продолжительность жизни менее 24 часов; исходная патология лёгких (рак лёгкого, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, хроническая обструктивная болезнь легких); терминальные стадии неизлечимых хронических заболеваний.

Общими методами исследования для всех пациентов были клинико-лабораторные и аппаратные методы, необходимые для ежедневной оценки тяжести состояния по шкалам органной дисфункции SOFA, APACHE II, Murray (уровень сознания, соотношение  $PaO_2/FiO_2$ , среднее артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), центральное венозное давление (ЦВД), потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке, билирубин, креатинин, тромбоциты, гемоглобин, лейкоциты, рентгенография грудной клетки), бактериологическое исследование, компьютерная томография.

**Дизайн исследований.** Исследование носили проспективный, рандомизированный и нерандомизированный, открытый, сравнительный характер в одной или в параллельных группах, и состояло из нескольких этапов.

**1-й этап:** Безопасность проведения ИВЛ у пациентов с исходно здоровыми легкими.

Мы оценили влияние параметров респираторной поддержки (величины дыхательного объема и РЕЕР) на повреждение легких при проведении длительной (более 9 суток) ИВЛ у пациентов с тяжелой травмой центральной нервной системы (с исходно интактными легкими).

В исследование включили 78 пациентов (53 - мужчины) в возрасте от 18 до 70 лет, исходная тяжесть состояния по АРАСНЕ II  $18,3 \pm 3,4$  балла. По характеру травмы пострадавшие распределены следующим образом: сочетанная травма 59%, изолированная черепно-мозговая травма (ЧМТ) 35%, множественная травма 6%. Всем пациентам производили забор жидкости бронхоальвеолярного лаважа на 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11-е сутки, оценивали в динамике концентрацию провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6). На 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11-е сутки также оценивали тяжесть повреждения легких по шкале повреждения легких (LIS) и тяжесть пневмонии по шкале диагностики и оценке тяжести пневмонии (ДОП). Среди пациентов были выделены 2 группы: «повреждающей» ИВЛ (в соответствии с Национальными рекомендациями - РЕЕР 5 мбар, Vt 12 мл/кг идеальной массы тела- ИМТ) и «протективной» ИВЛ (РЕЕР 10 мбар, Vt 6 мл/кг ИМТ).

Для сравнительной оценки маневров рекрутирования в исследование включили 57 пациентов (возраст  $43,2 \pm 14,8$  лет, исходная оценка тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II  $16,1 \pm 4,8$  балла), ИВЛ которым была начата по внелегочным показаниям - нарушения сознания, декомпенсированный шок, и соответствующих критериям острого повреждения лёгких (ОПЛ)/ОРДС внелегочной этиологии. Пациенты были со следующей патологией: изолированная черепно-мозговая травма (36,8%), политравма (26,3%), внелегочный сепсис (12,3%), острый панкреатит (12,3%), токсическое действие этанола (7,0%), кровотечение из верхних отделов ЖКТ с геморрагическим шоком (5,3%). Были случайным образом выделены 3 группы (рандомизация методом конвертов): группа «продолженного надувания» (n=19) - удержание инспираторного давления 40 мбар в течение 40 с, группа «фиксированного инспираторного давления и РЕЕР» (n=19) - в режиме ИВЛ с управляемым давлением устанавливали инспираторное давление 50 мбар и РЕЕР 20 мбар на 2 минуты, группа «пошагового рекрутирования альвеол» (n=19) - в режиме ИВЛ с управляемым давлением с поэтапным параллельным увеличением инспираторного давления и РЕЕР, начиная с 40 мбар и 20 мбар, соответственно, и параллельного увеличения давлений на 2 мбар до снижения податливости респираторной системы. После проведения маневра устанавливали уровень РЕЕР на 2 мбар выше точки, при которой отмечалось снижение насыщения гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметра. Всем пациентам в условиях седации и миоплегии через рот устанавливали ультразвуковой пищеводный датчик «Nemosonic 100» (Atrow, США), позиционируя его на 35 см от уровня резцов, измеряли диаметр аорты, среднюю скорость аортального кровотока, частоту сердечных сокращений и ускорение потока крови в аорте, рассчитывали ударный объем, сердечный индекс и доставку кислорода до рекрутирования, во время рекрутирования, сразу после рекрутирования, а также через 0,5 ч, 1 ч, 2 ч и 24 часа после рекрутирования. Также в эти промежутки времени измеряли парциальное давление кислорода в артериальной крови и рассчитывали индекс  $PaO_2/FiO_2$ .

**2-й этап:** Эпидемиологическое исследование применения искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации и интенсивной терапии РФ («РуВент») для оценки распространенности «повреждающих» режимов ИВЛ (с использованием высокого дыхательного объема, низкого РЕЕР, а также управляемых режимов ИВЛ).

В исследование было включено 470 пациентов (из них 104 ребенка в возрасте до 15 лет, 251 пациент мужского пола) из 98 ОРИТ Российской Федерации, 2-х ОРИТ Республики Беларусь и 1 ОРИТ Украины (всего 101 центр) с длительностью ИВЛ более 12 часов в период с 14 февраля по 18 февраля 2011 года. По каждому пациенту, включенному в исследование, заполняли данные превалирующего режима респираторной поддержки и его параметров (дыхательный объем, РЕЕР, частоту дыханий, инспираторную фракцию кислорода), газовый состав артериальной крови на момент оценки параметров респираторной поддержки. Представитель каждого центра заполнил онлайн форму центра и данные по пациентам, которым

проводили ИВЛ более 12 часов в период с 14 по 18 февраля 2011 года (в процессе обработки были исключены все персональные данные пациентов).

**3-й этап:** Дифференциальная диагностика гипоксемической ОДН при помощи компьютерной томографии легких, оценка соответствия томографической картины с параметрами статической податливости респираторной системы.

В исследование включили 75 пациентов (42 мужчины -56%) в возрасте 53 (35; 66) лет, у которых гипоксемическая дыхательная недостаточность развилась в процессе проведения искусственной вентиляции легких. Нозологическая структура группы: тяжелая черепно-мозговая травма 22,6%, внебольничная пневмония 14,6%, абдоминальный сепсис 13,4%, нарушение мозгового кровообращения 12%, множественная травма 12%, деструктивный панкреатит 8%, алкогольная поливисцеропатия 8%, окклюзионная гидроцефалия 6,7%, спинальная травма 2,7%. Всем больным применяли мультиспиральную компьютерную томографию легких, во время проведения которой больным проводили ИВЛ с эмпирически установленным РЕЕР (8-10 см вод.ст.). После проведения компьютерной томографии запись просматривали при помощи программы «OsiriX» (Pixmeo Sarl Inc.), классифицировали полученную картину на 4 категории: диффузное альвеолярное повреждение (диффузные изменения по типу «матового стекла»); «дисателектатические изменения» (базальные компрессионные ателектазы) - субплевральные зоны гиповентиляции в задне-базальных отделах; нозокомиальная пневмония - локальная консолидация легочной ткани; прикорневые инфильтраты; «мокрая губка» - диффузное альвеолярное повреждение с выраженным вертикальным градиентом денситометрической плотности (более воздушные участки в верхних отделах легких, консолидация в нижележащих отделах легких). Затем выбирали срез в аксиальной проекции на уровне 5-го грудного позвонка, вручную при помощи программы «OsiriX» обводили контур правого и левого легочных полей, регистрировали средние величины и среднеквадратические отклонения денситометрической плотности ткани каждого легочного поля (в единицах Хаунсфилда - HU). Также провели оценку денситометрической плотности каждого легочного поля в аксиальной проекции на уровне 5-го грудного позвонка в трех зонах: верхней, средней и нижней. Для оценки соответствий биомеханических свойств респираторной системы картине компьютерной томограммы легких мы оценили распределения радиоденсивности и однородности поражения легких по данным компьютерной томографии с параметрами биомеханики респираторной системы - статической податливостью, давлением инспираторной паузы (давлением плато), параметрами статической петли «давление-объем» (нижней точкой перегиба, линейной частью податливости), а также с индексом  $PaO_2/FiO_2$ .

**4-й этап:** Применение статической петли «давление-объем» для дифференциальной диагностики и настройки РЕЕР при гипоксемической ОДН.

В исследование включили 76 пациентов (52 мужчины - 68,4%) в возрасте  $50 \pm 17,8$  лет, которым проводили ИВЛ в период с декабря 2010 года по январь 2013 года. Нозологическая структура группы: тяжелая черепно-мозговая травма 18,46%, деструктивный панкреатит 11,8%, тяжелая травма (без ушиба легких и черепно-мозговой травмы) 11,8%, ушиб легких 10,5%, нарушение мозгового кровообращения 10,5%, внелегочный сепсис 9,2%, грипп А (H1N1) 6,6%, нарушения мезентериального кровообращения 6,6%, внебольничная пневмония 5,2%, алкогольная поливисцеропатия 5,2%, эклампсия 1,3%, тромбоэмболия легочной артерии 1,3%, спинальная травма 1,3%. Всем больным в условиях ИВЛ (дыхательный объем 6 мл/кг идеальной массы тела, РЕЕР 6 мбар), седации пропофолом и миоплегии пипекуронием строили статическую петлю «давление-объем» методом малого потока в диапазоне давлений от 0 до 40 мбар на вентиляторе Hamilton G5 (Hamilton Medical, Швейцария), при этом фиксировали следующие величины и оценивали их прогностическую значимость: нижнюю точку перегиба

(НТП, LIP) - точку перехода от области с низкой к области с высокой податливостью на инспираторной части петли; эффективную податливость (C<sub>lin</sub>) - линейную часть инспираторной петли с максимальной податливостью; верхнюю точку перегиба (ВТП, UIP) - точку перехода от эффективной податливости к инспираторной части петли со сниженной податливостью; экспираторный перегиб (EIP) - точку перехода к максимальной линейной податливости на экспираторной части петли; экспираторную податливость (C<sub>defl</sub>) - линейную часть экспираторной части петли с максимальной податливостью; гистерезис (Hyst) - разницу объема легких между экспираторной и инспираторной частью петли при давлении в 20 мбар; V<sub>реер</sub> - объем, выделенный вентилятором от установленного РЕЕР до нулевого давления (ZEER) перед началом маневра построения петли. Также фиксировали величины давления плато (P<sub>plat</sub>) и статической податливости (C<sub>stat</sub>). Затем величину РЕЕР устанавливали в соответствии с величиной нижней точки перегиба, после чего повторно строили статическую петлю «давление-объем» одновременно с выполнением маневра рекрутирования альвеол «40 мбар на 30 секунд» и оценивали изменение объема легких (RecrVol) при поддержании давления в 40 мбар за 30 секунд и динамику индекса PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> через 10 минут после выполнения маневра. Через 3 часа после настройки РЕЕР оценивали изменение индекса PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. В случае неэффективности настройки РЕЕР по нижней точке перегиба и маневра рекрутирования РЕЕР настраивали возрастающим методом по максимальному индексу PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. 69 пациентам провели мультиспиральную компьютерную томографию легких, во время проведения которой больным проводили ИВЛ с эмпирически установленным РЕЕР (8-10 см вод.ст.).

**5-й этап:** Настройка положительного конечно-экспираторного давления при гипоксемической ОДН на основании мониторинга транспульмонального давления, нижней точки перегиба и волюметрической капнографии.

В исследование включили 56 пациентов (39 мужчины - 69,6%) в возрасте 47±17,8 лет с гипоксемической дыхательной недостаточностью, которым проводили ИВЛ в период с июля 2011 года по январь 2014 года. Нозологическая структура больных 5-го этапа: деструктивный панкреатит (n=10), тяжелая травма (без ушиба легких и ТЧМТ) (n=10), тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) (n=8), внелегочный сепсис (n=8), ушиб легких (n=7), нарушения мезентериального кровообращения (n=3), нозокомиальная пневмония (n=3), внебольничная пневмония (n=2), нарушение мозгового кровообращения (n=2), аспирация желудочного содержимого (n=2), алкогольная поливисцеропатия (n=1). Всем пациентам проводили ИВЛ с дыхательным объемом 6 мл/кг идеальной массы тела, РЕЕР 6 мбар в условиях седации пропофолом и миоплегии пипекуронием. Перед началом исследования брали артериальную кровь для анализа газового состава, фиксировали парциальное давление кислорода и углекислого газа (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, соответственно), индекс PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, а также величины альвеолярного мертвого пространства (V<sub>d</sub> alv) и альвеолярной вентиляции (MV alv) при помощи расчета, основанного на данных газового состава артериальной крови и показателей волюметрической капнографии (Avea Comprehensive, CareFusion, США). Всем пациентам проводили измерение внутрибрюшного давления по методу Вальдмана. Затем строили статическую петлю «давление-объем» методом малого потока (3 л/мин) в диапазоне давлений от 0 до 40 мбар на вентиляторе Avea Comprehensive (CareFusion, США), при этом фиксировали величину НТП. Всем пациентам устанавливали специальный желудочный зонд со встроенным баллоном для измерения пищевода давления (Avea SmartCath Nasogastric Pressure Monitoring Tube Set, CareFusion, США). Проводили измерение давления в пищеводе в конце выдоха (ЕЕЕР) при уровне РЕЕР от 8 до 20 мбар с шагом в 2 мбар, при этом на каждом шаге фиксировали следующие величины: давление плато (P<sub>plat</sub>), транспульмональное давление инспираторной паузы (плато) (P<sub>tr plat</sub>), транспульмональное давление в конце выдоха - на уровне РЕЕР (P<sub>tr РЕЕР</sub>), статическую податливость респираторной системы (C<sub>stat</sub>), податливость легких (C<sub>lung</sub>),

диапазон изменения пищевого давления ( $dP_{es}$ ), податливость грудной стенки ( $C_{sw}$ ). Также при помощи волюметрической капнографии в прямом потоке (датчик CapnoStat 5) на каждом этапе фиксировали парциальное давление углекислого газа в конце выдоха ( $EtCO_2$ ), объем выделяемого углекислого газа в минуту ( $\dot{V}CO_2$ ), объем выделяемого углекислого газа за один выдох ( $VtCO_2$ ). Затем величину РЕЕР устанавливали на уровне нулевого транспульмонального давления в конце выдоха ( $P_{tr} \text{ РЕЕР}=0$ ) в соответствии с величиной ЕЕЕР. Через 3 часа повторно брали артериальную кровь для газового состава, оценивали изменения индекса  $PaO_2/FiO_2$ , а также величин альвеолярного мертвого пространства и альвеолярной вентиляции. Всем пациентам измеряли среднее АД, ЧСС, ЦВД, а также потребность в катехоламинах исходно, после настройки РЕЕР по нулевому транспульмональному давлению и через 3 часа.

**6-й этап:** Настройка положительного конечно-экспираторного давления при первичном ОРДС вследствие гриппа А(Н1N1)pdm09 на основании мониторинга ФОЕ и волюметрической капнографии.

В исследование включили 27 пациентов с ОРДС при гриппе А(Н1N1)pdm09 (15 мужчин - 55,6%) в возрасте 48 (36;60) лет, которым проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), с января по март 2016 года. На момент включения пациенты имели следующие характеристики: длительность заболевания 5 (3;10) суток,  $PaO_2/FiO_2$  120 (70;150) мм рт.ст., SOFA 7 (5;9) баллов, индекс массы тела 30,1 (26,4;33,8) кг/м<sup>2</sup>, давление плато 34 (31,5;37,5) мбар, РЕЕР 12 (8;15) мбар, Cstat 35 (30;40) мл/мбар,  $VCO_2$  228 (191,5;288) мл/мин. Всем пациентам перед началом исследования и в процессе исследования применяли седацию пропофолом и миоплегию пипекуронием или цисатракурия бромидом. После достижения адекватной седации (-4 балла по Ричмондской шкале агитации-седации) и миоплегии фиксировали исходные параметры ИВЛ (РЕЕР, давление плато ( $P_{plat}$ ), инспираторную фракцию кислорода -  $FiO_2$ , дыхательный объем, частоту дыхания, время вдоха), после этого производили замену аппарата ИВЛ на Engstrom CareStation (General Electric, США) с установленным на нем модулем измерения конечно-экспираторного объема лёгких (EELV) методом разведения азота и соответствующим программным обеспечением (FRC InView, РЕЕР InView) и модулем метабологии (измерение  $VCO_2$  в боковом потоке). Перед началом исследования производили забор артериальной крови для анализа газового состава, фиксировали парциальное давление кислорода и углекислого газа ( $PaO_2$  и  $PaCO_2$ , соответственно),  $FiO_2$ , индекс  $PaO_2/FiO_2$ , а также величины  $EtCO_2$  и  $VCO_2$ , Cstat,  $FiO_2$  устанавливали на 10% выше установленной лечащим врачом (при  $FiO_2$  100% - не меняли). Уменьшали уровень РЕЕР до 8 мбар на 3 минуты, фиксировали  $SpO_2$ ,  $EtCO_2$ ,  $VCO_2$ , измеряли АД осциллометрическим методом, ЧСС по ЭКГ-монитору. Затем запускали программу РЕЕР InView (измерение EELV на разных уровнях РЕЕР методом вымывания азота) и проводили измерения EELV, Cstat,  $EtCO_2$ ,  $VCO_2$ , мониторировали АД, ЧСС, дозы норадреналина при увеличении РЕЕР в несколько этапов: РЕЕР 8 мбар, РЕЕР 11 мбар, РЕЕР 13 мбар, РЕЕР 15 мбар, РЕЕР 18 мбар, РЕЕР 20 мбар, а, при выраженном приросте EELV на уровне 20 мбар и отсутствии гемодинамических нарушений (снижение среднего АД на 20% от исходного, изменение ЧСС на 20% от исходного) и снижения  $VCO_2$  более, чем на 20%, добавляли измерения при РЕЕР 22 и 24 мбар. Время измерения EELV на каждом этапе РЕЕР составило около 5 минут. Настройку РЕЕР по данной методике производили однократно, настроенный таким образом РЕЕР не меняли в течение 5 суток, после чего снижение уровня РЕЕР производили в соответствии с таблицей  $PaO_2/FiO_2$  клинических рекомендаций Федерации анестезиологов-реаниматологов «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома». После настройки ежедневно выполняли фронтальную рентгенограмму органов грудной клетки, фиксировали наличие баротравмы (пневмоторакс, пневмомедиастинум), также оценивали АД, ЧСС и дозы катехоламинов.

**7-й этап:** Исследование биомеханики дыхания, повреждения легких и рекрутабельности альвеол при проведении ИВЛ в режиме Pressure Support Ventilation (PSV) на основании комбинированного мониторинга трахеального, пищеводного, транспульмонального давлений и волюметрической капнографии.

В исследование включили 59 пациентов (28 мужчин-47,4%) в возрасте 60 (46;72) лет хирургического отделения реанимации и интенсивной терапии, которым проводили респираторную поддержку через трахеостомическую трубку в режиме PSV аппаратом Avea Comprehensive (CareFusion, США) с января 2015 года по май 2016 года. Нозологическая структура пациентов была следующая: злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта 18,6%(n=11), панкреатит 18,6%(n=11), мезентериальный тромбоз 8,5%(n=5), инфекции кожи и мягких тканей 8,5%(n=5), язва желудка 8,5%(n=5), уросепсис 5,1%(n=3), отогенный менингит 5,1%(n=3), травма органов брюшной полости 5,1%(n=3), спаечная кишечная непроходимость 5,1%(n=3), алкогольная поливисцеропатия (n=3), массивная кровопотеря вследствие кровотечения из верхних отделов ЖКТ 3,4%(n=2), острый калькулезный холецистит 1,7%(n=1), рак простаты 1,7%(n=1), рак матки 1,7%(n=1), цирроз печени 1,7%(n=1) и болезнь Крона с перфорацией кишки 1,7%(n=1). Всем пациентам в трахею на 2 см ниже дистального конца трахеостомической трубки устанавливали катетер для измерения трахеального давления (внутренний диаметр 1,5 мм) через тройник, установленный на трахеостомическую трубку, и специальный желудочный зонд со встроенным баллоном для измерения пищеводного давления (Avea SmartCath Nasogastric Pressure Monitoring Tube Set, CareFusion, США) с таким расчетом, чтобы баллон находился на уровне нижней трети пищевода. Измеряли следующие параметры:  $V_t$ , частоту дыхания (RR), работу дыхания пациента (WOB<sub>p</sub>), работу дыхания вентилятора (WOB<sub>v</sub>), дельту пищеводного давления на вдохе ( $\Delta P_{es}$ ),  $P_{plat}$ , транспульмональное давление плато ( $P_{tr\ plat}$ ), транспульмональное давление на уровне РЕЕР ( $P_{tr\ РЕЕР}$ ), динамическую податливость респираторной системы ( $C_{dyn}$ ), динамическую податливость легких ( $C_{lung\ dyn}$ ), динамическую податливость грудной стенки ( $C_{sw\ dyn}$ ), рассчитывали дельту транспульмонального давления ( $\Delta P_{tr} = P_{tr\ plat} - P_{tr\ РЕЕР}$ ), давление в трахее на уровне РЕЕР ( $РЕЕР_{tr}$ ), минимальное давление в трахее во время триггирования ( $P_{tr\ trig}$ ), рассчитывали разницу  $РЕЕР_{tr}$  и  $P_{tr\ trig}$ . После этого строили динамические петли «трахеальное давление-объем» и «пищеводное давление-объем», оценивали их форму, измеряли максимальную ширину трахеальной петли. Измерения проводили на этапах: увеличение чувствительности триггера до 1 л/мин, уменьшение чувствительности триггера до 5 л/мин, увеличение уровня PS на 4 мбар при исходном РЕЕР, затем уменьшение уровня PS на 4 мбар при исходном РЕЕР, затем увеличение РЕЕР на 4 мбар при исходном PS, затем установка РЕЕР на уровне  $P_{tr\ РЕЕР} = 0$  при исходном PS, и, последний этап, уменьшение РЕЕР на 4 мбар от исходного при исходном PS. Измерения физиологических параметров и построение петель повторяли на каждом этапе исследования.

**Интенсивную терапию** осуществляли на основе единого (унифицированного) протокола по каждому из компонентов лечения.

**Статистическую обработку данных** осуществляли при помощи программы SPSS 19 for Mac (IBM Company) на компьютере MacBook Pro (Apple Inc). Производили оценку описательных статистик (частоты, медианы, 95% доверительные интервалы, 25 и 75 процентиля), расчет частот и построение гистограмм распределений исследуемых величин. Достоверность различий частот определяли при помощи критерия хи-квадрат (для таблиц 2 \* 2 - в точном решении Фишера). Для оценки связи величин использовали корреляционный анализ при помощи коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Прогнозирование неблагоприятного исхода при ОРДС вследствие гриппа А (H1N1) pdm09 на основе волюметрической капнографии рассчитывали при помощи бинарной линейной регрессии. Для сравнения распределений

измеряемых величин в динамике использовали критерий Фридмана и критерий маргинальной однородности, для сравнения распределений между группами - критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Краскалла-Уоллиса, нулевую гипотезу отклоняли при  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи между чувствительностью и специфичностью производили построение характеристических кривых (ROC) и оценивали площадь под кривой (AUROC) для выбранного прогнозируемого фактора с выбором «точки разделения» с оптимальным балансом между чувствительностью и специфичностью прогнозируемого фактора.

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Безопасность проведения ИВЛ у пациентов с исходно здоровыми легкими, вентилятор-ассоциированное повреждение лёгких как причина ОДН**

У пациентов с исходно интактными легкими при проведении ИВЛ по внелегочным показаниям в течение 11 суток в группе «повреждающей» ИВЛ ( $n=39$ ) (дыхательный объем  $789 \pm 50,7$  мл, РЕЕР 5 мбар) отмечены не только более высокие уровни провоспалительных цитокинов в плазме крови уже на второй день ИВЛ (ФНО  $406,6 \pm 49,8$  пг/мл; ИЛ-1  $140,1 \pm 52,3$  пг/мл; ИЛ-6  $1001,7 \pm 60,1$  пг/мл) по сравнению с пациентами группы «протективной» ИВЛ ( $n=39$ ) (дыхательный объем  $446 \pm 31,1$  мл, РЕЕР 10 мбар) (ФНО  $91,3 \pm 11,4$  пг/мл; ИЛ-1  $79,1 \pm 9,5$  пг/мл; ИЛ-6  $96,5 \pm 12,1$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ), но и большая частота развития ОРДС, вентилятор-ассоциированной пневмонии и гипоксемической ОДН. Уровни провоспалительных цитокинов в плазме крови постепенно снижались в обеих группах, достоверные различия сохранялись до 9 суток. Для выявления причин развития гипоксемической ОДН оценена шкала LIS. Достоверные различия отмечены, начиная уже со 2-х суток и до 9-х суток наблюдения, максимальные различия по шкале LIS были отмечены нами на 5-е сутки ( $1,43$  vs  $0,54$  балла,  $p < 0,0001$ ). Частота ВАП составила в группе «протективной» ИВЛ 22%, а в группе «повреждающей» ИВЛ 86% ( $p = 0,003$ ). «Повреждающий» режим ИВЛ приводил к увеличению длительности респираторной поддержки -  $17,4 \pm 6,0$  суток в группе «повреждающей» ИВЛ и  $12,8 \pm 3,3$  суток в группе «протективной» ИВЛ ( $p = 0,0001$ ). При снижении индекса  $PaO_2/FiO_2$  и формальном соответствии критериям ОПД/ОРДС у 57 пациентов с исходно интактными легкими 3 варианта маневра рекрутирования альвеол показали улучшение оксигенации (индекс  $PaO_2/FiO_2$  увеличился с  $194,7 \pm 36,4$  мм рт.ст. до  $283,7 \pm 79,1$  мм рт.ст. во время проведения маневра,  $p < 0,0001$ ) одновременно со значительным снижением сердечного индекса и ударного объема (с  $2,6$  ( $1,8; 3,2$ ) л/мин/м<sup>2</sup> и  $29,5$  ( $19,3; 39,5$ ) мл/мин/м<sup>2</sup>, соответственно, до  $1,8$  ( $1,0; 2,2$ ) л/мин/м<sup>2</sup> и  $19,5$  ( $13,0; 22,8$ ) мл/мин/м<sup>2</sup> во время рекрутирования,  $p < 0,0001$ ), восстановление сердечного индекса и ударного объема до исходных значений происходило не ранее 2 часов после проведения маневра, а дальнейшее изменение оксигенации зависело от выбора РЕЕР, различия между вариантами маневра были недостоверны.

### **Распространенность повреждающих параметров респираторной поддержки в РФ**

Для оценки распространенности «повреждающих» режимов респираторной поддержки, мы инициировали Национальное мультицентровое эпидемиологическое исследование применения искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации и интенсивной терапии России «РуВент», по результатам которого выявлено, что врачи предпочитают в основном управляемые режимы респираторной поддержки (SIMV- Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation 45,1%, A/C - Assisted Controlled Ventilation 20,2%, PCV- Pressure Controlled Ventilation 6%, ВІРАР - Biphasic Positive Airway Pressure 12,6%), более физиологичные режимы вспомогательной вентиляции применяли у меньшинства пациентов (Pressure Support Ventilation - 14,9%, Adaptive Support Ventilation 1,1%), частота применения неинвазивной респираторной поддержки составила всего 1,1%. Медианы РЕЕР и дыхательного объема по данным



исследования «РуВент» были близки к «повреждающим». Так, медиана РЕЕР составила 5 (4;8) мбар, а реальный  $V_t$  (из расчета на ИМТ) составил для лиц мужского пола 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) выше «идеального»  $V_t$  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). Особенно следует отметить значительное превышение  $V_t$  у пациентов с ОРДС. Так, у лиц мужского пола медиана  $V_t$  составила 8,02 мл/кг ИМТ (6,82;9,55) (n=46), а у лиц женского пола - 8,8 мл/кг ИМТ (7,8;11,6) (n=38), что приближает величину  $V_t$  к «повреждающему» значению в 12 мл/кг ИМТ. Кроме того, отмечена избыточная  $FiO_2$  40 (36;50)% с частым развитием гипероксемии ( $PaO_2$  составила 104 (76;143) мм рт.ст. Таким образом, реальная практика респираторной поддержки отличается от рекомендованной (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2009; Гельфанд Б.Р. и соавт., 2011; Грицан А.И. и соавт., 2015; Dellinger P. et al., 2012) и может приводить к ВАПЛ .

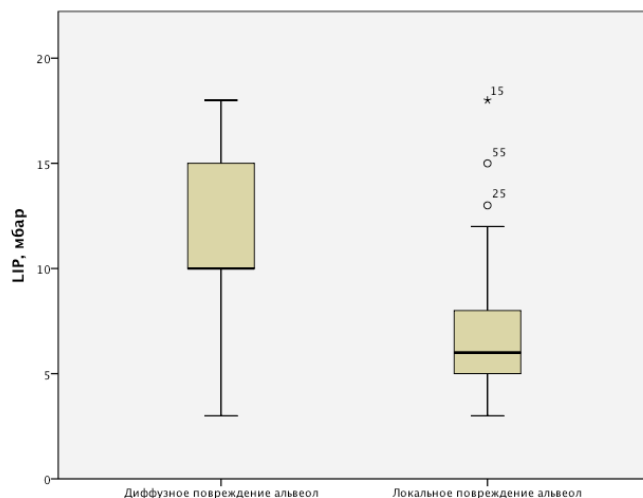
### **Дифференциальная диагностика гипоксемической ОДН при помощи компьютерной томографии**

КТ легких позволяет визуально оценить морфологию повреждения легких, а также их потенциальную рекрутабельность, то есть возможность относительно безопасного открытия альвеол при увеличении давления в дыхательных путях. Дифференциальная диагностика диффузного и локального повреждения альвеол принципиально важна для выбора оптимальных параметров ИВЛ, в первую очередь, оптимального РЕЕР. Мы оценили распространенность диффузного и локального повреждения альвеол при помощи КТ легких у 75 пациентов, соответствующих диагностическим критериям ОПЛ/ОРДС, выявив таким образом частоту пациентов с потенциально рекрутабельными альвеолами, у которых необходимо использовать более высокий уровень РЕЕР (как правило, выше 10 мбар). Томографическую картину, соответствующую диффузному повреждению альвеол, выявили менее, чем у четверти пациентов: собственно, диффузное альвеолярное повреждение у 24,3 % пациентов, классическую картину «мокрой губки» (классическое описание ОРДС) - только у 10,7% пациентов, а у большинства пациентов диагностировали локальное повреждение альвеол - двусторонние ателектазы в нижележащих (базальных) отделах легких у 82,7% пациентов и локальную пневмонию - у 77,3% пациентов. По результатам КТ легких оценить наличие диффузного альвеолярного повреждения было возможно при измерении денситометрической плотности легочных полей на уровне 5-го грудного позвонка - у пациентов с диффузным повреждением паренхимы легких плотность составила  $-457,8 \pm 189,3$  HU в правом легочном поле и  $-529,0 \pm 118,6$  HU в левом легочном поле, при локальном повреждении альвеол (ателектазы и/или пневмония) плотность была  $-723,4 \pm 117,2$  HU в правом легочном поле и  $-731,0 \pm 130,6$  HU в левом легочном поле ( $p=0,027$  для правого и  $0,007$  для левого легочного поля).

### **Оценка прогностической значимости податливости респираторной системы и статической петли «давление-объем» при гипоксемической ОДН**

При отсутствии возможности выполнить КТ органов грудной клетки такой простой показатель как давление плато позволяет со 100% специфичностью диагностировать диффузное альвеолярное повреждение, то есть ОРДС или ВАПЛ (AUROC 0,81) при его значении выше 30 мбар. Применение статической петли «давление-объем» для настройки параметров ИВЛ несет ограниченную ценность. Величина НТП не позволяет прогнозировать объем РЕЕР-индуцированного открытия альвеол во время построения петли ( $p>0,05$ ) и изменение величины индекса  $PaO_2/FiO_2$  при рекрутировании альвеол (маневр 40 мбар на 30 сек)( $p>0,05$ ), соответственно оценить эффект от применения РЕЕР по этому параметру невозможно. Ее диагностическая ценность заключается в возможности дифференциальной диагностики

диффузного и локального повреждения легких при невозможности проведения КТ легких - НТП более 10 мбар свидетельствует о диффузном повреждении альвеол (AUROC 0,81;  $p < 0,0001$ ). Рисунок 1.



**Рисунок 1** - Величина нижней точки перегиба (LIP) при диффузном и локальном повреждении альвеол. Примечания: ящики представляют 25-75% процентиля, жирные линии-медианы, усы - максимальное и минимальное значения, кружочки - выскакивающие значения, цифрами представлены номера пациентов

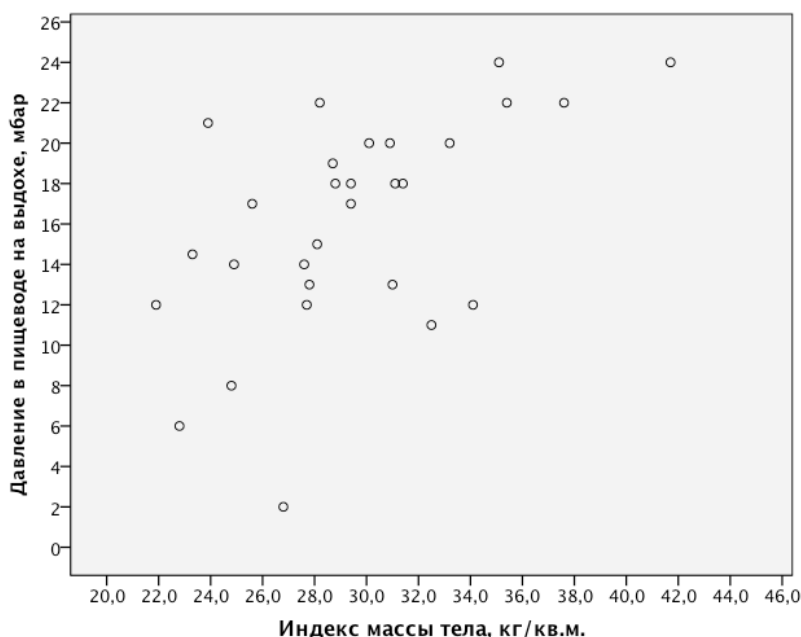
Величина НТП статической петли «давление-объем» не позволяет использовать ее для выбора «оптимального» с точки зрения оксигенации уровня РЕЕР, так как ее величина и соответствующие ей индекс  $PaO_2/FiO_2$  ниже, чем при РЕЕР, подобранном по максимальному индексу  $PaO_2/FiO_2$  (7(5;10) мбар по сравнению с 13 (12;15) мбар) ( $p < 0,0001$ ). Верхняя точка перегиба (ВТП) выявлена у 64 пациентов (81,6%), ее величина составила 30 (27;33) мбар, резко выраженная ВТП с феноменом «крыла птицы» выявлена нами только у 6 пациентов (7,9%) - вероятно, что у этих пациентов было выражено перераздувание уже открытых альвеол. В литературе общепринято, что ВТП является показателем перераздувания альвеол (Гельфанд Б.Р., 2007; Грицан А.И., 2003; Кассиль В.Л., 2003). Для оценки прогностической способности этой точки мы провели корреляционный анализ с изменением альвеолярной вентиляции методом волюметрической капнографии - нами не получено значимых корреляций с изменением альвеолярной вентиляции после проведения маневра рекрутирования альвеол ( $\rho = -0,083$ ,  $p = 0,538$ ) и изменением наклона плато волюметрической капнограммы ( $\rho = 0,120$ ,  $p = 0,391$ ). ВТП также не была связана с преобладанием перераздувания уже открытых альвеол, так как при ее появлении не увеличивалось альвеолярное мертвое пространство ( $p > 0,05$ ). Точка экспираторного перегиба не позволила прогнозировать гомогенность повреждения и рекрутабельность альвеол ( $p > 0,05$ ), и также не помогла стать ориентиром для настройки РЕЕР. Величину гистерезиса податливости респираторной системы традиционно относят к маркерам рекрутабельности альвеол, однако по результатам нашего исследования гистерезис не прогнозировал объем рекрутирования альвеол (RecrVol) ( $\rho = 0,224$ ,  $p = 0,069$ ). Оценить рекрутабельность легочной ткани позволила оценка объема рекрутирования при построении статической петли «давление-объем» с удержанием заданного инспираторного давления 40 мбар в течение 30 секунд (одна из разновидностей маневра рекрутирования альвеол). Заменить такой маневр простыми методами оценки биомеханики дыхания оказалось невозможно. Однако, RecrVol при настройке РЕЕР по максимальному индексу  $PaO_2/FiO_2$  оказался выше, чем при

построении статической петли «давление-объем» с удержанием заданного давления (535(179;722) мл по сравнению с 350(240;450) мл, соответственно,  $p=0,008$ ).

### **Настройка положительного конечно-экспираторного давления (РЕЕР) на основании мониторинга транспульмонального давления, статической петли «давление-объем» и волюметрической капнографии**

На этом этапе исследования мы сравнили несколько методов настройки «оптимального» РЕЕР у 56 пациентов: 1. в соответствии с максимальным индексом  $PaO_2/FiO_2$  («эмпирический»); 2. в соответствии с НТП статической петли «давление-объем»; 3. в соответствии с нулевым транспульмональным давлением на выдохе; 4. в соответствии с максимальной податливостью.

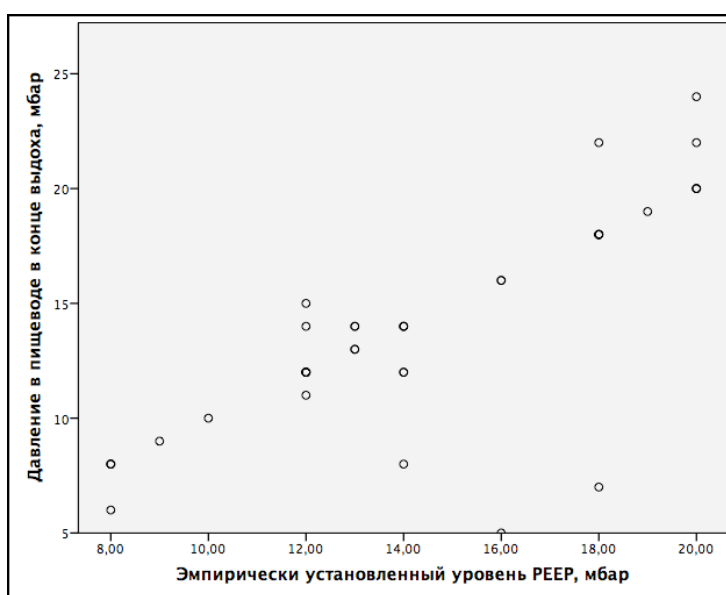
Величина НТП на статической петле «давление-объем» составила 5 (6;10) мбар и не позволила использовать ее для оптимизации РЕЕР, так как у большинства пациентов была на уровне или ниже установленной «эмпирически» в соответствии с максимальным индексом  $PaO_2/FiO_2$  (15(12;18 мбар). Величина ЕЕЕР составила 14 (12;18,25) мбар. Исходная  $C_{sw}$  составила 80 (62;105) мл/мбар (норма 100;200 мл/мбар), при этом исходно сниженная  $C_{sw}$  (ниже 100 мл/мбар) отмечена у 46% пациентов ( $n=26$ ), что свидетельствует о значимом вкладе грудной стенки в патологию респираторной системы в целом при развитии гипоксемической ОДН. ЕЕЕР имела прямую корреляционную связь с индексом массы тела ( $r=0,554$ ,  $p=0,002$ ) и может служить ориентиром для выбора уровня РЕЕР при ожирении. Следует отметить, что у всех пациентов с избыточной массой тела (ИМТ более 30 кг/кв.м.) ЕЕЕР (аналог плеврального давления) превосходила 10 мбар, что свидетельствует о высоком риске коллапса альвеол в дорсальных (нижних) отделах легких при вентиляции с уровнем РЕЕР ниже 10 мбар даже при отсутствии повреждения легочной ткани (рисунок 2)



**Рисунок 2** - Зависимость давления в пищеводе от индекса массы тела в конце выдоха

Мы не получили достоверной корреляции между величиной внутрибрюшного давления и величиной ЕЕЕР ( $p=0,376$ ), а также внутрибрюшным давлением и НТП на статической петле «давление-объем» ( $p=0,464$ ). Настройка РЕЕР в соответствии с нулевым транспульмональным давлением на выдохе ( $P_{tp}$  РЕЕР=0) (в отличие от настройки РЕЕР по НТП) привела к увеличению индекса  $PaO_2/FiO_2$  через 3 часа с 205 (154-235) до 280 (208-358) мм рт. ст. ( $p<0,001$ ), что свидетельствовало о вовлечении в газообмен коллабированных альвеол. Через 3 часа после установки РЕЕР по  $P_{tp}$  РЕЕР=0 суммарный объем альвеолярного мертвого пространства остался неизменным (54 (35,6;77) мл по сравнению с 51,4 (26,2;80,4) мл ( $p=0,093$ ), что отражает

клинически незначимое перераздувание уже открытых альвеол при таком варианте настройки РЕЕР. У 64,3% пациентов настройка РЕЕР по нулевому транспульмональному давлению на выдохе привела к уменьшению Cstat и Clung, что не соответствует тактике настройки РЕЕР только по максимальной податливости. Мы выявили сильную корреляционную связь между величиной «эмпирически» выбранного РЕЕР и ЕЕЕР ( $\rho=0,873$ ,  $p=0,007$ ), вероятно, такой эмпирический метод возможно использовать для настройки уровня РЕЕР как бы учитывая транспульмональное давление (рисунок 3). Для оценки безопасного уровня РЕЕР у пациентов с гипоксемической ОДН мы исследовали физиологические параметры и маркеры повреждения легких в диапазоне РЕЕР 8-10-12-14-16-18-20 мбар. При увеличении РЕЕР в диапазоне 8-10-12 мбар значимого изменения Clung не отмечено (42 (34;53,75) мл/мбар; 41 (31,25;50,75) мл/мбар; 43 (31;57) мл/мбар, соответственно,  $p>0,05$ ), стойкое снижение Clung возникало в диапазоне РЕЕР 14-16-18-20 мбар (38 (30;50) мл/мбар; 37 (30;50) мл/мбар; 37 (30;50) мл/мбар, 32 (26;44) мл/мбар, соответственно,  $p<0,001$  по сравнению с исходной), что, однако, выше медианы нулевого транспульмонального давления на выдохе (14 мбар).

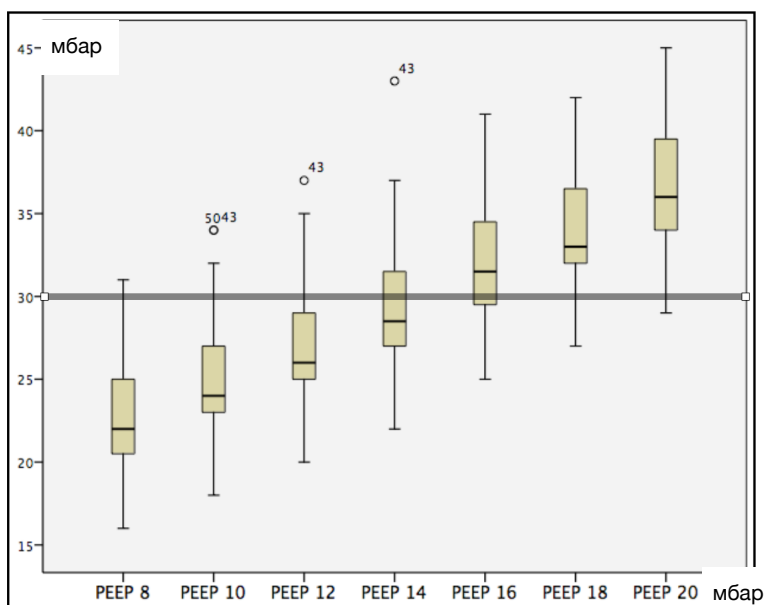


**Рисунок 3** - Зависимость между «эмпирически» установленным уровнем РЕЕР и давлением в пищеводе на выдохе.

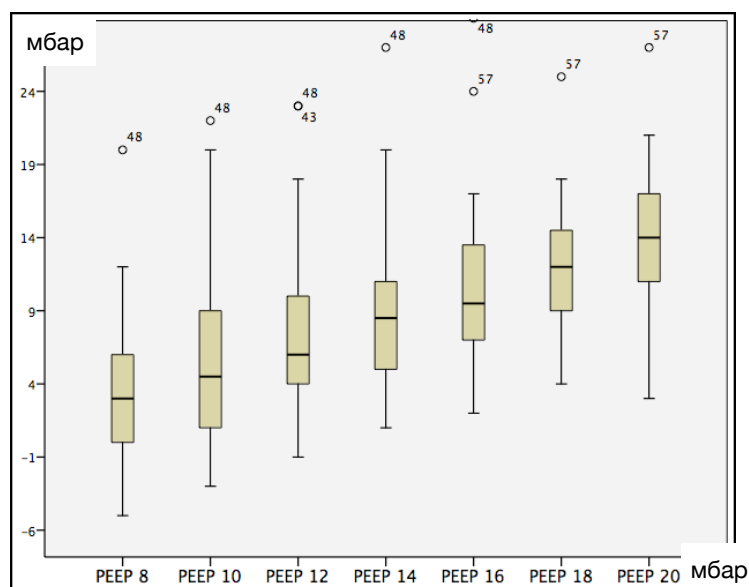
Если принять величину давления плато 30 мбар как повреждающую, то до 14 мбар РЕЕР был безопасен, а повреждение начиналось при величине РЕЕР выше 14 мбар (рисунок 4).

Увеличение уровня РЕЕР не привело к появлению повреждающего легкое транспульмонального давления плато (выше 15 мбар), которое составило 4(0;6) мбар при РЕЕР 8 мбар, 6 (1,75;8,25) мбар при РЕЕР 10 мбар, 7 (4;10) мбар при РЕЕР 12 мбар, 9 (6;11.5) мбар при РЕЕР 14 мбар, 11 (7;13.5) мбар при РЕЕР 16 мбар, 12 (9.5;15.5) мбар при РЕЕР 18 мбар и 14 (11;17) мбар при РЕЕР 20 мбар ( $p<0,0001$  между всеми этапами) (рисунок 5).

При оценке величины «driving pressure» (разницы между давлением плато и РЕЕР) мы также не получили повреждающего значения медианы (выше 15 мбар) до уровня РЕЕР 14 мбар: 13 (10;16) мбар при РЕЕР 8 мбар, 13 (11;16) мбар при РЕЕР 10 мбар, 13 (11;16) мбар при РЕЕР 12 мбар, 14 (11;16) мбар при РЕЕР 14 мбар, 14 (12;17) мбар при РЕЕР 16 мбар, 14 (12;18) мбар при РЕЕР 18 мбар и 16 (14;20) мбар при РЕЕР 20 мбар ( $p<0,0001$  между всеми этапами сравнения).



**Рисунок 4** - Давление плато (мбар) при увеличении уровня РЕЕР с 8 до 20 мбар. Примечания: ящики представляют 25-75% процентиля, жирные линии-медианы, усы - максимальное и минимальное значение, кружочками - «выскакивающие» значения, горизонтальная линия - условное значение повреждающего давления плато в 30 мбар



**Рисунок 5** - Транспульмональное давление плато (мбар) при увеличении уровня РЕЕР с 8 до 20 мбар. Примечание: ящики представляют 25-75% процентиля, жирные линии-медианы, усы - максимальное и минимальное значение, кружочками - «выскакивающие» значения

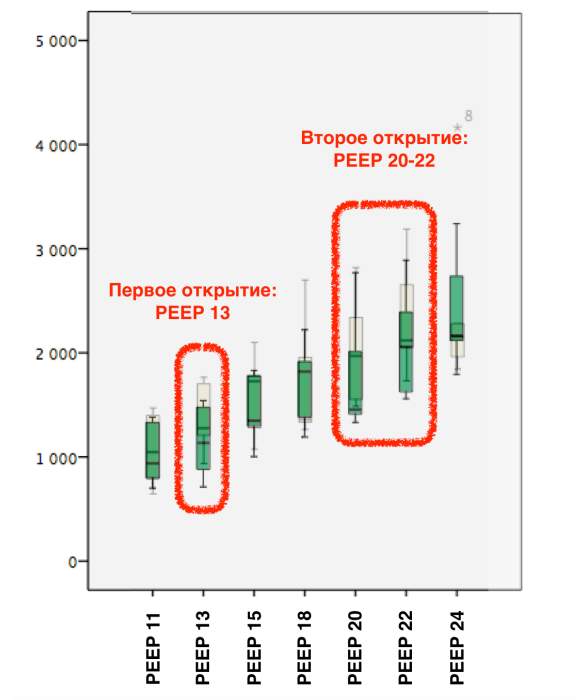
### **Настройка РЕЕР на основании измерения конечно-экспираторного объема легких и волюметрической капнографии у пациентов с первичным ОРДС вследствие гриппа А(Н1N1)pdm09**

При настройке РЕЕР у пациентов с первичным ОРДС вследствие гриппа (n=27) мы использовали сочетание измерения EELV (учитывая меньшую роль грудной стенки при первичной патологии легких мы намеренно не использовали мониторинг транспульмонального давления) для оценки рекрутирования альвеол, а также волюметрическую капнографию для оценки перераздувания уже открытых альвеол в диапазоне РЕЕР 8-11-13-15-18-20-22-24 мбар. На момент включения в исследование пациенты с ОРДС вследствие гриппа А (Н1N1)pdm09 имели следующие характеристики: длительность заболевания 5 (3;10) суток, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 120

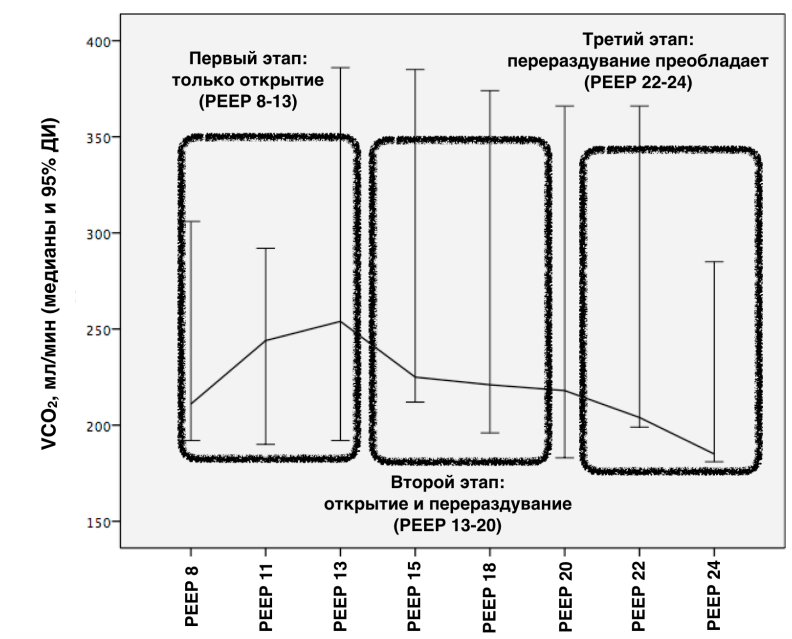
(70;150) мм рт.ст., SOFA 7 (5;9) баллов, ИМТ 30,1 (26,4;33,8) кг/м<sup>2</sup>, Pplat 34 (31,5;37,5) мбар, РЕЕР 12 (8;15) мбар, Cstat 35 (30;40) мл/мбар, VCO<sub>2</sub> 228 (191,5;288) мл/мин. Для выявления факта открытия (рекрутирования) альвеол мы использовали сравнение расчетного увеличения EELV с измеренным. При отсутствии открытия альвеол при увеличении РЕЕР EELV расчетный должен совпадать с EELV измеренным, увеличение измеренного EELV выше расчётного свидетельствует об открытии, а снижение ниже расчётного - о перераздувании альвеол. Увеличение EELV рассчитывали по формуле: EELV расчетный = EELV при предыдущем РЕЕР + Cstat при предыдущем РЕЕР x (РЕЕР следующий - РЕЕР предыдущий).

Увеличение EELV при увеличении РЕЕР при отсутствии рекрутирования альвеол (то есть при неизменной Cstat) носит линейный характер, при рекрутировании альвеол увеличение EELV выше прогнозируемого приводит к увеличению легочных объемов больше ожидаемого и отклонению кривой вверх (Dellamonica J, 2011).

При оценке КТ легких у пациентов с гриппом А (H1N1)pdm09 мы получили разную томографическую картину - «матовое стекло», преобладание «матового стекла», «консолидация», преобладание «консолидации» легочной ткани. Морфологическим субстратом консолидации является коллапс альвеол с заполнением их экссудатом или трансудатом, а аналогом «матового стекла» - коллапс альвеол, воспаление и отек интерстициального пространства, в поздних стадиях ОРДС - образование гиалиновых мембран (Власенко А.В., 2012; Гельфанд Б.Р., 2007). Оценка рекрутабельности альвеол - основа для прогнозирования эффективности и безопасности применения РЕЕР. Рекрутабельным участкам легких соответствуют зоны «матового стекла» на КТ, нерекрутабельным - зоны «консолидации». При низкой рекрутабельности применение «высокого» РЕЕР противопоказано (вероятно, необходимо применение экстракорпоральных методов обеспечения газообмена), напротив, при высокой рекрутабельности открытие альвеол позволяет уменьшить осложнения и улучшить исход лечения (Amato M, 2015). По данным нашего исследования преобладание зон «матового стекла» при томографии легких у пациентов с ОРДС вследствие гриппа А (H1N1) было прогностически благоприятно, преобладание зон «консолидации» - ассоциировано с летальным исходом (n=6, данные статистически недостоверны ввиду малой выборки). Соответственно, и подбор РЕЕР осуществляли индивидуально в зависимости от морфологии повреждения легочной ткани, рекрутабельности альвеол, степени перераздувания уже открытых альвеол и ряда внелёгочных факторов (таких, как податливость грудной стенки, внутрибрюшное и плевральное давления). Для настройки РЕЕР необходимо открыть потенциально рекрутабельные альвеолы (с этой целью мы оценивали прирост EELV выше ожидаемого) и одновременно с этим не допустить перераздувания уже открытых альвеол (с этой целью мы оценивали снижение VCO<sub>2</sub> при увеличении РЕЕР). При сравнении расчётного EELV с измеренным, мы отметили несколько общих для всех пациентов «точек открытия альвеол» при поэтапном увеличении уровня РЕЕР у большинства пациентов с ОРДС при гриппе А (H1N1)pdm09 - первая - при уровне РЕЕР 11;15 мбар, вторая - при уровне РЕЕР 20;22 мбар (рисунок 6). Эти точки соответствовали увеличению SpO<sub>2</sub> во время проведения процедуры измерения EELV. При измерении распределений VCO<sub>2</sub> в диапазоне РЕЕР 8-11-13-15-18-20-22-24 мбар мы не получили достоверных различий между уровнями РЕЕР до 15 мбар (p>0,05). Однако, при увеличении РЕЕР с 15 до 18 мбар и выше отмечено уменьшение VCO<sub>2</sub>, свидетельствующее о перераздувании (VCO<sub>2</sub> при РЕЕР 15 мбар 212 (171;256) мл/мин, VCO<sub>2</sub> при РЕЕР 18 мбар 200 (153;227) мл/мин, p<0,0001). Повторный эпизод снижения VCO<sub>2</sub> отмечен при увеличении РЕЕР с 22 до 24 мбар (с 203 (174;251) мл/мин) до 185 (182;257) мл/мин, p=0,025). Аналогичная динамика отмечена при изучении динамики соотношения VCO<sub>2</sub>/EtCO<sub>2</sub>. На графике изменения медиан VCO<sub>2</sub> можно видеть участки, соответствующие открытию и перераздуванию альвеол (рисунок 7).



**Рисунок 6** - Сравнение прогнозируемого (от предыдущего уровня PEEP) и измеренного EELV при увеличении PEEP (мбар). Примечания: темные ящики прогнозируемого EELV наложены на светлые ящики измеренного EELV, в рамках выделены места несовпадений расчетного и измеренного EELV, соответствующие открытию альвеол.



**Рисунок 7** - Кратковременное изменение  $VCO_2$  при увеличении PEEP (мбар) как маркер открытия и перераздувания альвеол - этапы. Примечание: представлены медианы и 95% доверительные интервалы

**Прогнозирование исхода и выбор стратегии лечения ОДН при ОРДС вследствие гриппа А (H1N1) на основании измерения рекрутабельности и перераздувания альвеол**

Оптимальный уровень PEEP для пациентов с ОРДС вследствие гриппа А (H1N1)pdm09 в соответствии с балансом максимального открытия альвеол и минимальным перераздуванием уже открытых альвеол составил 15;18 мбар. Маркером неблагоприятного исхода с хорошей

разрешающей способностью у пациентов с ОРДС при гриппе А (H1N1) оказалась рекрутабельность альвеол, оцененная с помощью сравнения уровня EELV при PEEP 20 мбар и EELV при PEEP 11 мбар. Низкий прирост EELV (менее 575 мл) свидетельствовал о высоком риске летального исхода (чувствительность 75%, специфичность 88%, AUROC 0,81). Также маркером неблагоприятного исхода с хорошей разрешающей способностью у пациентов с ОРДС при гриппе А (H1N1) стала оценка перераздувания альвеол на основании измерения VCO<sub>2</sub> при уровне PEEP 20 мбар - кратковременное снижение его ниже 207 мл/мин свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе (чувствительность 83%, специфичность 88%, AUROC 0,89). Эти показатели, а также исходный индекс PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> менее 125 мм рт.ст., могут стать критериями для перехода на экстракорпоральные методы газообмена со снижением уровня PEEP, Vt и FiO<sub>2</sub>.

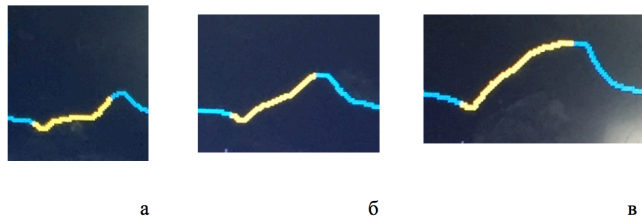
### **Влияние изменения основных параметров настройки Pressure Support Ventilation (давления поддержки, PEEP, чувствительности триггера) на компоненты работы дыхания**

При увеличении уровня поддержки инспираторного давления (PS) на 4 мбар выше установленного на уровне минимально комфортного (12(10;15) мбар) происходили следующие негативные изменения: увеличение частоты феномена «пропущенного триггирования» с 8,5% до 23,7% (p=0,004), видимого на кривой пищеводного давления, что может приводить к прогрессированию диафрагмальной дисфункции, затруднению отлучения от вентилятора, увеличению продолжительности респираторной поддержки и ухудшению прогноза (Thille A, 2008; Jaber S, 2012); избыточное уменьшение WOBp с 0,24 (0,14;0,40) Дж/л («оптимум») до 0,10 (0,03;0,22) Дж/л (p<0,0001), что может приводить к усилению атрофии диафрагмы; увеличение Vt с 480 (410;560) мл до 600 (510;720) мл (p<0,0001) с возможным усилением вентилятор-ассоциированного повреждения легких, уменьшение RR с 22 (18;26) до 17 (13;22) в мин (p<0,0001), снижению индекса Тобина (RR/Vt) с 43,6 (33,3;61,1) до 29,1 (19,4;40,4) (p<0,0001). При уменьшении уровня PS на 4 мбар ниже установленного на уровне минимально комфортного происходили следующие изменения: уменьшение частоты феномена «пропущенного триггирования» с 8,5% до 0% (p=0,063); увеличение WOBp до 0,42 (0,25;0,62) Дж/л (p<0,0001), что может приводить к усталости диафрагмы; снижение Vt до 430 (360;490) мл (p<0,0001), небольшое увеличение RR до 23 (20;27) в мин (p=0,004), увеличение индекса Тобина до 56,4 (43,2;73,3) (p<0,0001). Изменение уровня PEEP как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения приводило к непрогнозируемым изменениям работы дыхания, времени вдоха, Vt и RR (p>0,05), для оценки причин необходим расширенный респираторный мониторинг (давления в трахее и пищеводе). Увеличение чувствительности триггера до 1 л/мин привело к избыточному снижению WOBp до 0,16(0,06;0,39) Дж/л (p<0,0001), удлинению времени вдоха до 0,9(0,7;1,2) с (p=0,019), а «загрубление» триггера потока до 5 л/мин приводило к недостоверным изменениям WOBp до 0,25 (0,11;0,50) Дж/л (p=0,345); укорочению инспираторного времени до 0,8 (0,7;0,9) с (p=0,005), уменьшению RR до 21,5 (17;26) в мин (p=0,004). Изменения частоты феномена «пропущенного триггирования» при изменении чувствительности триггера были достоверны только между значениями триггера 1 и 5 л/мин (p=0,016). Достоверного изменения Vt при изменении чувствительности триггера отмечено не было. Оптимальный индекс Тобина находился в пределах от 30 до 65, при увеличении выше 70 пациенты отмечали субъективный дискомфорт, что не соответствует рекомендациям о пороговом значении индекса Тобина для отлучения от респиратора 105 и ниже (Tobin M, 2003; Кассиль В.Л., 2003; Гельфанд Б.Р., 2009; Гельфанд Б.Р., 2011).

### **Оценка биомеханики дыхания, рекрутабельности альвеол и повреждения легких на основании мониторинга трахеального и пищеводного давлений при Pressure Support Ventilation**



Оценка рекрутабельности альвеол и повреждения легких изучены только для управляемых режимов вентиляции. При самостоятельном вдохе пациента с поддержкой инспираторного давления (Pressure Support Ventilation) взаимодействие мышечного усилия пациента, отрицательного плеврального давления, одновременного увеличения транспульмонального давления и создаваемого вентилятором давления создают иные условия для вентилятор-ассоциированного повреждения легких и потенциальной рекрутабельности альвеол. Мониторируемое в рутинной практике давление в дыхательных путях не отражает давления внутри дыхательных путей пациента, так как измеряется до сопротивления эндотрахеальной трубки. Переход потока газа из узкой (8-9 мм в диаметре) и длинной (до 30 см) эндотрахеальной трубки с высоким аэродинамическим сопротивлением к относительно широкой (около 20-22 мм) трахее формирует целый ряд феноменов, ошибочно принимаемых за маркеры биомеханики дыхания пациента. Для исключения этой системной ошибки мы установили датчик измерения давления ниже дистального конца эндотрахеальной (трахеостомической) трубки на уровень карины трахеи. Мы оценили форму инспираторной части кривой трахеального давления при проведении респираторной поддержки в режиме PSV, а также измерили PEEP<sub>tr</sub>, разницу PEEP<sub>tr</sub> и PEEP, а также PEEP<sub>tr</sub> - P<sub>trig tr</sub>. У всех пациентов при мониторинге кривой «давление в дыхательных путях-время» форма кривой инспираторного давления носила привычный для врача «П»-образный характер (как график давления в дыхательных путях). Однако нами были выявлены 3 основные формы инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» встречающиеся при П-образной инспираторной части кривой «давление в дыхательных путях-время»: треугольная, П-образная и S-образная (с отсутствием подъема инспираторного давления на протяжении практически всего вдоха или даже провалом кривой)(рисунок 8).



**Рисунок 8** - Основные формы инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» при проведении PSV: а - S-образная, б-треугольная, в-П-образная.

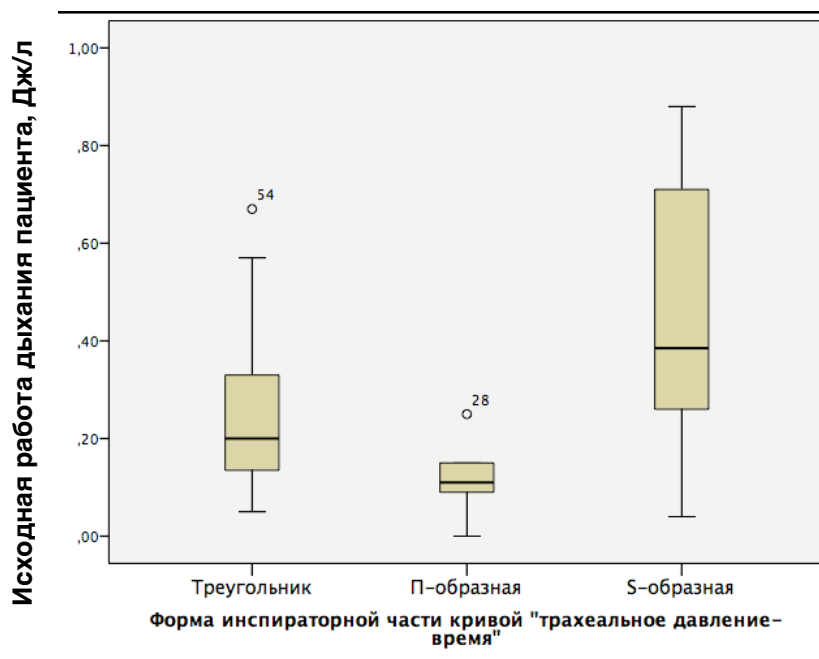
Исходно преобладающей формой инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» была треугольная, отмеченная нами более, чем у половины пациентов (55,3%), S-образная у 30,4%, а привычная нам П-образная только у 14,3% пациентов. Увеличение давления поддержки привело к преобладанию П-образной формы (51,8%), которая похожа на кривую «давление в дыхательных путях-время», уменьшению треугольной формы (до 35,7%) и S-образной формы до 12,5% ( $p < 0,0001$ ). Уменьшение давления поддержки сделало преобладающей S-образную форму инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» с провалом инспираторного давления (69,6%), треугольная форма отмечена у 26,8% пациентов, П-образная - только у 3,6% ( $p < 0,0001$ ). Изменение уровня PEEP достоверно не изменило форму инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» ( $p \gg 0,05$ ). Для оценки значимости формы инспираторной части исходной кривой «трахеальное давление-время» для физиологии и патофизиологии дыхания пациента во время вентиляции в режиме PSV мы оценили различия между распределениями установленных параметров (давление поддержки и PEEP) и различных измеряемых величин в зависимости от формы (таблица 1).

**Таблица 1** - Значимость различных параметров респираторной физиологии в зависимости от формы инспираторной части кривой «трахеальное давление-время»

	Треугольник (n=31)	П-образная (n=8)	S-образная (n=17)	p
WOB <sub>p</sub> , Дж/л	0,20 (0,13;0,34)	0,11 (0,09;0,15)	0,39 (0,26;0,73)	<0,0001
PEEP <sub>tr</sub> , мбар	12,2 (11,3;15,3)	11,1 (10,6;13,7)	14,4 (12,4;18,75)	0,020
PEEP <sub>tr</sub> -PEEP, мбар	3,5 (3,1;4,1)	2,3 (2,0;2,8)	4,2 (3,3;5,6)	<0,0001
PEEP <sub>tr</sub> -Ptrig tr, мбар	2,1 (1,5;2,5)	1,8 (1,3;2,2)	4,1 (3,0;4,8)	<0,0001
ΔPes, мбар	5,0 (3,5;6,1)	6,6 (4,7;6,9)	7,4 (6,2;11,7)	<0,0001
ΔP <sub>tp</sub> , мбар	14,7 (11,7;18,3)	15,5 (9,7;18,1)	16,8 (12,9;22,4)	0,297
C <sub>dyn</sub> , мл/мбар	37,0 (30,7;52,1)	35,0 (25,8;40,1)	47,4 (40,8;56,8)	0,011
Clung dyn, мл/мбар	31,5 (23,8;44,5)	28,1 (22,2;45,6)	29,3 (23,6;38,3)	0,787
C <sub>sw dyn</sub> , мл/мбар	97,7 (68,4;127,3)	62,5 (45,5;83,9)	71,8 (61,1;88,4)	0,026
PS-ΔP <sub>tp</sub> , мбар	-2,4 (-4,5;-0,2)	-2,0 (-4,8;2,8)	-5,6 (-10,8;-4,1)	0,002

Примечания: представлены медианы и, в скобках, 25%-75% процентиля, критерий Краскала-Уоллиса; PS - уровень инспираторного давления поддержки выше РЕЕР, РЕЕР - положительное конечно-экспираторное давление, WOB<sub>p</sub> - работа дыхания пациента, Pes - пищеводное давление, PEEP<sub>tr</sub> - давление в трахее в конце выдоха, Ptrig tr - минимальное давление в трахее при триггировании, P<sub>tp</sub> - транспульмональное давление, C<sub>dyn</sub> - динамическая податливость респираторной системы, Clung dyn- динамическая податливость легких, C<sub>sw dyn</sub> - динамическая податливость грудной стенки

При оценке полученных физиологических величин выявлено следующее. Во-первых PEEP<sub>tr</sub> во всех случаях превышает установленный РЕЕР, при этом измеренный в дыхательном контуре РЕЕР полностью соответствует установленному. Во-вторых, разница между установленным и измеренным в трахее РЕЕР растет по мере отклонения формы инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» от «нормальной» П-образной формы - изменения достигают наибольшей выраженности у пациентов с S-образной кривой (до 6,2 мбар). В-третьих, аналогичная картина отмечена при триггировании вдохов - чем больше кривая отклоняется от П-образной формы, тем больше «провал» давления во время триггирования вдоха, достигая 4,8 мбар при S-образной форме кривой. Все эти отличия высокодостоверны (p<0,0001). В соответствии с увеличением разницы давлений по мере отклонения от П-образной формы растет и dPes, а, соответственно, и WOB<sub>p</sub>. Нарастают различия между установленным уровнем PS и РЕЕР и измеренными различиями между транспульмональным давлением на вдохе и выдохе (ΔP<sub>tp</sub>), достигая -11 мбар. Как известно, разница между инспираторным давлением и давлением РЕЕР («driving pressure»), превышающая 15 мбар, приводит к увеличению степени вентилятор-ассоциированного повреждения легких и увеличению летальности (Amato M et al, 2015). В итоге разница транспульмонального давления в случае наличия у пациента S-образной кривой трахеального давления может достигать 22 мбар даже при установке «безопасного» уровня PS в 15 мбар. Достаточно важным наблюдением оказалась возможность оценивать работу дыхания пациента без установки датчика пищеводного давления на основании только формы инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» (рисунок 9). Можно условно выделить пациентов с низкой работой дыхания, соответствующей П-образной форме инспираторной части кривой «трахеальное давление-время», нормальной работой дыхания, соответствующей треугольной форме кривой и высокой работой дыхания пациента, соответствующей S-образной кривой.



**Рисунок 9** - Исходная работа дыхания пациента (WOBp ini), измеренная при помощи датчика пищевода давления, и форма инспираторной части кривой «трахеальное давление-время». Примечание: ящики представляют 25-75% процентиля, жирные линии-медианы, усы - максимальное и минимальное значение, кружочки - выскакивающие значения, цифрами представлены номера пациентов

Для понимания влияния изменения РЕЕР и давления поддержки на открытие, коллапс и перераздувание альвеол, а также повреждение легких у пациентов с разными типами инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» мы исследовали изменение  $V_t$ , времени вдоха,  $dP_{tr}$ ,  $Clung\ dyn$ ,  $C_{sw\ dyn}$  и  $C_{dyn}$ , а также соотношения  $VCO_2/EtCO_2$  у пациентов с разными типами инспираторной части кривой «трахеальное давление-время». Достоверных отличий получено между формами кривых не было.

Оценка формы инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» позволила оценить работу дыхания и повреждение легких без мониторинга пищевода давления (таблица 1): S-форма инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» свидетельствует о высокой WOBp, задержке триггирования и высокой степени повреждения легких за счет большого градиента транспульмонального давления, треугольная форма - свидетельствует о небольшом вентилятор-ассоциированном повреждении легких, нормальном триггировании и нормальной WOBp, П-образная форма - о низкой WOBp, что может приводить к атрофии диафрагмы, повреждение легких при этом минимальное. На основании проведенных исследований форм инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» можно сделать следующие рекомендации по настройке аппарата ИВЛ: треугольная: не менять давление поддержки, не менять уровень РЕЕР; S-образная: увеличить PS на 4 мбар для нормализации работы дыхания и улучшения триггирования, снижение PS противопоказано, РЕЕР не менять; П-образная: снизить PS для уменьшения избыточного транспульмонального давления, предотвращения возможной атрофии диафрагмы и угнетения венозного возврата. Для оценки причин повышенной WOBp необходимо дифференцировать снижение  $C_{sw}$  и/или  $Clung$ , высокое сопротивление дыхательных путей, нарушения триггирования, наличие autoPEEP, а также недостаток потока на вдохе.

Измерение давления на уровне карины трахеи является наиболее точным отражением снижения давления в дыхательных путях пациента при триггировании. Причины **провала**

**давления при триггировании** в соответствии с диаграммой Кэмпбелла, кроме собственно задержки триггирования, следующие: снижение податливости грудной стенки и/или легких, а также высокое сопротивление дыхательных путей (Campbell E, 1958). Увеличение PS привело к уменьшению падения давления при триггировании в трахее с 2,35 (1,7;3,3) мбар до 2,0 (1,0;2,6) мбар ( $p=0,002$ )(соответственно, к уменьшению WOBp), при уменьшении PS произошло незначительное увеличение падения давления до 2,6 (1,9;4,3) мбар, не достигшее достоверности ( $p=0,074$ ), увеличение чувствительности триггера с 3 до 1 л/мин привело к уменьшению падения давления при триггировании в трахее (1,6 (0,9;3,1) мбар,  $p<0,0001$ ), уменьшение чувствительности триггера до 5 л/мин привело к увеличению степени «провала» до 3,2 (1,7;4,5) мбар ( $p=0,024$ ), изменения величины провала при триггировании при изменении PEEP были незначимы ( $p>0,05$ ).

**При анализе динамических петель «трахеальное давление-объем»** были установлены 4 типичные формы петли. Наиболее часто встречающаяся форма - «инвертированная петля», которая была отмечена у 41 пациента из 59 (69,5%), при которой инспираторная часть петли находится выше и левее экспираторной, а ее графическое построение идет по часовой стрелке. При изначальных настройках гораздо реже фиксировали «классическую» петлю ( $n=7$  или 11,9%), петлю в форме линии ( $n=7$  или 11,9%), у которой инспираторная и экспираторная части практически накладывались друг на друга в форме, близкой к прямой линии, и S-образную форму ( $n=4$  или 6,8%), у которой инспираторная и экспираторная части накладывались друг на друга в виде S-образной формы.

Для наиболее распространенной инвертированной формы петли «трахеальное давление-объем» (69,5% при исходной настройке параметров PSV на основании минимального уровня PS для обеспечения комфорта пациента) характерны более высокая динамическая податливость респираторной системы 47,1(36,3;54,7)мл/мбар, более высокая Clung (оцененная по транспульмональному давлению) 32,7(26,2;45,3) мл/мбар, наименьшая дельта транспульмонального давления 13,6(11,4;18,2) мбар (соответственно, наименьшее вентилятор-ассоциированное повреждение легких), альвеолы нерекрутабельны - увеличение PEEP до уровня нулевого транспульмонального давления на выдохе не приводило к достоверному увеличению Clung (35,0 (28,2;50,6) мл/мбар,  $p=0,724$ ); эта форма не требует изменения параметров PSV (таблица 2, рисунок 10).

Для «классической» формы петли «трахеальное давление-объем» характерны сниженная Cdyn респираторной системы 34,0(29,3;46,0) мл/мбар, низкая Clung (оцененная по транспульмональному давлению) 27,1(20,6;31,8 мл/мбар), высокая дельта транспульмонального давления 16,5(16,0;19,0) мбар (соответственно, повышенное вентилятор-ассоциированное повреждение легких), альвеолы рекрутабельны - увеличение PEEP до уровня нулевого транспульмонального давления на выдохе приводило к достоверному увеличению Clung (35,8(24,6;47,3) мл/мбар,  $p=0,014$ ); таким пациентам рекомендовано уменьшение PS и увеличение PEEP (возможно, до PEEP<sub>tr0</sub>) для рекрутирования альвеол и уменьшения вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Для петель «трахеальное давление-объем» в форме линии и S-образной формы характерны низкая Cdyn респираторной системы 30,8(22,9-37,3) и 35,0(33,1-36,9) мл/мбар, соответственно, низкая Clung 20,0(19,5-31,4) и 25,3(18,3-27,0) мл/мбар, соответственно, при наибольшей дельте транспульмонального давления, превышающая повреждающее значение в 15 мбар почти у всех пациентов (17,8(13,0-22,2) и 19,7(19,3-28,2) мбар, соответственно), альвеолы нерекрутабельны - увеличение PEEP до уровня нулевого транспульмонального давления на выдохе не приводило к достоверному увеличению Clung (21,9 (17,0;39,8) мл/мбар,  $p=0,366$ ); пациентам с S-образной формой петли следует обсудить возможность глубокой седации с переходом на управляемую вентиляцию легких, а пациентам с линейной формой не следует значительно менять параметры

PSV, возможно увеличение PEEP (таблица 2, рисунок 10). Достоверных отличий по величине Vt, RR, времени вдоха, величинам среднего потока, а также Csw при разных типах динамических петель «трахеальное давление-объем» получено не было (p>0,05).

**Таблица 2** - Значимость некоторых параметров респираторной физиологии в зависимости от формы петли «трахеальное давление-объем»

	Линия (n=7)	S-образная (n=4)	Классическая (n=7)	Инвертированная (n=41)	p
PEEPtr-Ptrig tr, мбар	1,1(0,5;2,5)	2,1(1,0;4,1)	2,0(1,2;2,5)	2,5(1,9;4,0)	0,045
ΔPtr, мбар	17,8 (13,0;22,2)	19,7 (19,3;28,2)	16,5 (16,0;19,0)	13,6 (11,4;18,2)	0,052
Cdyn, мл/мбар	30,8 (22,9;37,3)	35,0 (33,1;36,9)	34,0 (29,3;46,0)	47,1 (36,3;54,7)	0,003
Clung dyn, мл/мбар	20,0 (19,5;31,4)	25,3 (18,3;27,0)	27,1 (20,6;31,8)	32,7 (26,2;45,3)	0,020
Csw dyn, мл/мбар	67,1 (40,4;75,0)	92,0 (27,9;92,0)	81,0 (59,0;105,6)	78,6 (55,6;123,4)	0,551
PS-ΔPtr, мбар	-2,8 (-8,2;-1,0)	-5,4 (-13,4;-5,0)	-5,0 (-6,5;-2,4)	-3,2 (-5,4;-0,5)	0,238

Примечания: представлены медианы и, в скобках, 25%-75% процентиля, критерий Краскала-Уоллиса; PS - уровень инспираторного давления поддержки выше PEEP, PEEPtr - давление в трахее в конце выдоха, Ptrig tr - минимальное давление в трахее при триггировании, Ptr - транспульмональное давление, Cdyn - динамическая податливость респираторной системы, Clung dyn- динамическая податливость легких, Csw dyn - динамическая податливость грудной стенки

Таким образом, можно сделать следующие выводы о механизмах образования разных форм динамической петли «трахеальное давление-объем» в режиме Pressure Support Ventilation:

*инвертированная* петля формируется за счет одновременной (умеренной) работы вентилятора и нормальной работы диафрагмы пациента по увеличению объема лёгких при условии отсутствия выраженного перераздувания альвеол, то есть отсутствия избытка дельты транспульмонального давления; в подтверждение этого свидетельствуют следующие факты:

1. при одинаковом уровне давления в трахее объем на вдохе больше объема на выдохе (в отличие от наблюдаемого при пассивном надувании легких гистерезиса), что указывает на значительный вклад диафрагмы пациента (то есть отрицательного давления на вдохе) в увеличение объема лёгких во время вдоха;
2. при увеличении инспираторного давления поддержки (PS) ширина инвертированной петли сначала сужается, а затем переходит в «классическую» форму, что сопровождается снижением работы дыхания пациента и увеличением дельты транспульмонального давления; это указывает на увеличение вклада вентилятора в создание объема легких и уменьшение вклада диафрагмы, и, при избыточном уровне давления поддержки, возникновение перераздувания легких;

*классическая* петля формируется в основном за счет работы вентилятора (избыточной), при этом работа дыхания (диафрагмы) пациента не дает увеличения объема легких (практически отсутствует), часто это приводит к избыточному вентилятор-ассоциированному повреждению лёгких за счет роста дельты транспульмонального давления, лёгкие при этом рекрутабельны; в подтверждение этого предположения можно выделить следующие факты:

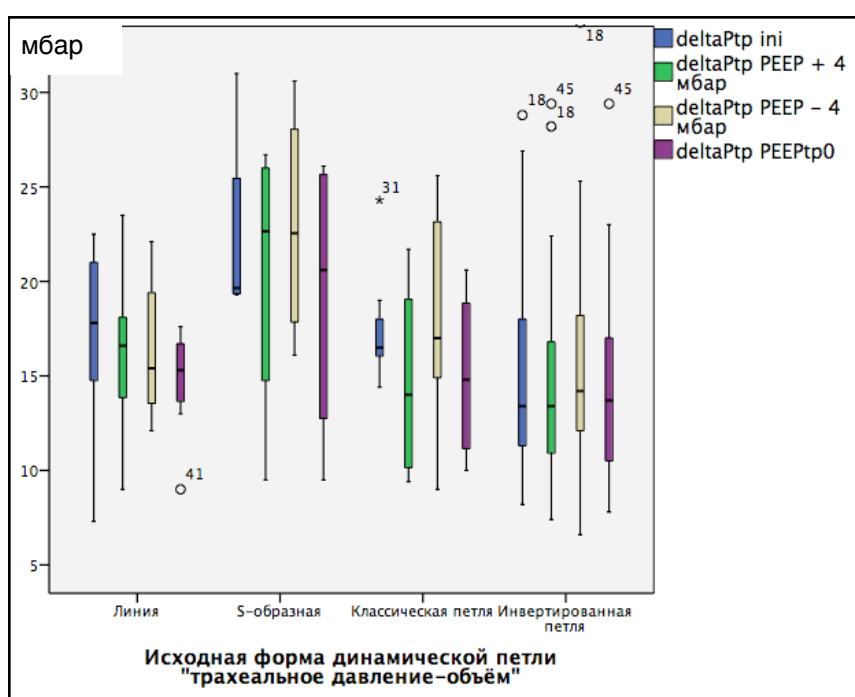
1. при увеличении давления поддержки ширина «классической» петли увеличивается с одновременным снижением работы дыхания пациента и, наоборот, при снижении

давления поддержки ширина «классической» формы петли сначала сужается, а затем переходит в инвертированную форму с увеличением работы дыхания пациента;

- увеличение РЕЕР приводит к снижению дельты транспульмонального давления и увеличению податливости легких, что свидетельствует о рекрутабельности альвеол, настройка РЕЕР не влияет на ширину петли.

образование перегиба в *S-образной* форме связано с перераздуванием уже открытых альвеол (формирование верхней точки перегиба) и избытком транспульмонального давления, что свидетельствует о высокой степени повреждения легких; в подтверждение этого предположения можно выделить следующие факты:

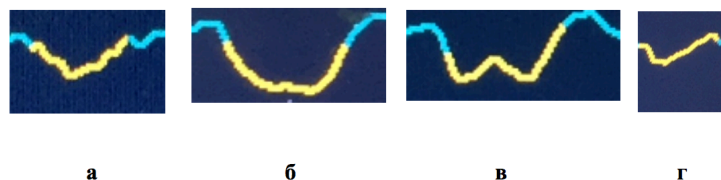
- Высокая дельта транспульмонального давления
- Значительно сниженная динамическая податливость лёгких и ее снижение при увеличении инспираторного давления поддержки
- Переход в инвертированную форму при снижении инспираторного давления поддержки.



**Рисунок 10** - Исходные величины и изменение дельты транспульмонального давления ( $\Delta P_{tp}$ ) у пациентов в зависимости от исходной формы динамической петли «трахеальное давление-объём» при изменении РЕЕР. Примечание: ящики представляют 25-75% процентиля, жирные линии-медианы, усы - максимальное и минимальное значение, кружочки - высказывающиеся значения, цифрами представлены номера пациентов.

**График «пищеводное давление-время»** несет несколько важных функций - изменение давления на выдохе, которое свидетельствует об изменениях давления в дорсальных отделах плевральной полости и отражает условия для коллапса альвеол; изменение давления на вдохе, которое отражает инспираторную попытку пациента и работу дыхания; возможна оценка задержек триггирования (в том числе, и связанных с autoPEEP).

В процессе исследования выявлены 4 типичные формы инспираторной части кривой «пищеводное давление-время»: v-образная (13,8%), u-образная (36,2%), w-образная (36,2%) и  $\surd$ -образная (v+-образная)(13,8%)(рисунок 11).



**Рисунок 11** - Основные формы инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» при проведении PSV (а: v-образная, б: u-образная, в: w-образная, г:  $\surd$ (v+)-образная).

Исходно преобладающей формой инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» были u- и w-образные, встретившиеся в большинстве случаев. Увеличение давления поддержки привело к преобладанию v+-образной формы (55,2%)( $p < 0,0001$ ), которая, по-видимому, свидетельствует о передаче избыточного давления в плевральную полость. Уменьшение давления поддержки увеличило долю w- и v-образных форм инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» (29,3 и 41,4%, соответственно) и практически свело к минимуму v+-образную форму(3,4%)( $p = 0,029$ ). Влияние изменения уровня РЕЕР продемонстрировало, что увеличение РЕЕР приводит к увеличению доли v+-образной кривой (переизбыток инспираторного давления)(31,0%), за счет уменьшения w- и u-образной форм, различия достигли статистической достоверности при сравнении крайних значений РЕЕР ( $p = 0,007$ ).

Для оценки значимости формы инспираторной части исходной кривой «пищеводное давление-время» для патофизиологии дыхания пациента во время вентиляции в режиме Pressure Support Ventilation мы сравнили различия между распределениями установленных параметров (давление поддержки и РЕЕР) и различных измеряемых величин в зависимости от формы (таблица 3). Различия между типами кривых были выявлены по нескольким принципиально важным позициям физиологии: работы дыхания, задержки триггирования и повреждения легких. Так, для биомеханики дыхания пациентов с v-образной кривой «пищеводное давление-время» характерны более низкая податливость респираторной системы, по-видимому, за счет низкой податливости грудной стенки (различия по грудной стенке недостоверны), более высокой (избыточной) работой дыхания пациента (и большей амплитудой пищеводного давления на вдохе) и большим вентилятор-ассоциированным повреждением легких - высокая разница между установленным градиентом давлений (PS) и реальной разницей давлений (транспульмональное давление), которая достигает 13 мбар. При этом высок градиент транспульмонального давления, которое не достигло статистической достоверности. Такие условия биомеханики приводят к более короткому вдоху и большому «провалу» инспираторного давления при триггировании. Другой «крайностью» биомеханики во время PSV можно считать v+-форму инспираторной части кривой «пищеводное давление-время». Для нее характерна слишком низкая работа дыхания пациента (ниже 0,2 Дж/л), высокая работа вентилятора (выше 1,1 Дж/л), что может приводить к передаче давления из альвеол в плевральную полость в виде положительной волны во время инспираторной попытки пациента и, соответственно, может значительно угнетать венозный возврат. У пациентов с v+-образной формой кривой самое низкое повреждение легких (низкая дельта транспульмонального давления и градиент между PS и дельтой транспульмонального давления и нормальная податливость грудной стенки). U- и w-образные формы занимают промежуточное положение по всем вышеперечисленным показателям (нормальная работа дыхания пациента, умеренно выраженное повреждение легких, умеренно сниженная податливость грудной стенки).

**Таблица 3** - Значимость различных параметров респираторной физиологии в зависимости от формы инспираторной части кривой «пищеводное давление-время»

	v (n=8)	u (n=21)	w (n=21)	v+ (n=8)	p
WOB <sub>p</sub> , Дж/л	0,43 (0,31;0,76)	0,29 (0,16;0,40)	0,22 (0,12;0,34)	0,11 (0,06;0,17)	0,002
WOB <sub>v</sub> , Дж/л	0,91 (0,80;1,21)	1,08 (0,82;1,19)	0,91 (0,81;1,19)	1,19 (1,14;1,29)	0,054
PEEP <sub>tr</sub> -Ptrig <sub>tr</sub> , мбар	3,9 (2,3;8,1)	2,0(1,5;3,7)	2,5(1,8;3,1)	2,1(1,0;2,6)	0,051
ΔPes, мбар	10,8 (5,8;18,9)	6,2 (4,9;7,4)	5,4(3,6;9,5)	5,0(3,8;6,4)	0,097
ΔP <sub>tr</sub> , мбар	21,2 (11,2;26,4)	16,4 (12,6;19,1)	13,7 (11,4;20,0)	15,8 (11,9;16,7)	0,450
C <sub>dyn</sub> , мл/мбар	37,4 (34,3;52,1)	46,0 (32,1;52,2)	45,0 (35,0;54,5)	32,5 (24,6;36,1)	0,039
Clung <sub>dyn</sub> , мл/мбар	25,5 (18,7;36,3)	31,8 (23,9;42,6)	31,5 (23,2;48,8)	28,9 (24,2;33,7)	0,487
PS-ΔP <sub>tr</sub> , мбар	-8,7 (-12,9;-2,2)	-4,3 (-5,6;-2,8)	-2,8 (-7,4;-0,5)	-0,9 (-3,3;2,1)	0,034
C <sub>sw dyn</sub> , мл/мбар	50,9 (27,0;82,6)	78,6 (54,8;118,0)	70,4 (59,1;105,6)	90,0 (70,2;123,5)	0,154

Примечания: представлены медианы и, в скобках, 25%-75% процентиля, критерий Краскала-Уоллиса; PS - уровень инспираторного давления поддержки выше PEEP, PEEP - положительное конечно-экспираторное давление, WOB<sub>p</sub> - работа дыхания пациента, WOB<sub>v</sub> - работа дыхания вентилятора, Pes - пищеводное давление, PEEP<sub>tr</sub> - давление в трахее в конце выдоха, Ptrig<sub>tr</sub> - минимальное давление в трахее при триггировании, P<sub>tr</sub> - транспульмональное давление, C<sub>dyn</sub> - динамическая податливость респираторной системы, Clung<sub>dyn</sub> - динамическая податливость легких, C<sub>sw dyn</sub> - динамическая податливость грудной стенки

Увеличение давления поддержки при V-образной форме инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» привело к небольшому увеличению дыхательного объема (с 515 (473;545) до 585 (530;628) мл, p=0,005), небольшому снижению частоты дыхания (с 27 (24;32) до 26 (21;27) мин<sup>-1</sup>, p=0,005), нормализации работы дыхания пациента (с 0,43 (0,31;0,76) Дж/л до 0,20 (0,13;0,49) Дж/л, p=0,005) и удлинению вдоха (с 0,7 (0,6;0,8) до 0,9 (0,6;1,2) с, p=0,005). Важным следствием стало уменьшение разницы между PS и дельтой транспульмонального давления, то есть уменьшение повреждения легких (с -8,7 (-12,9;-2,2) мбар до -3,6 (-9,6;-0,3) мбар, p=0,005). У большинства пациентов произошла трансформация формы в v+-образную (n=3) и u-образную (n=2). Увеличение давления поддержки привело к уменьшению работы дыхания, но не уменьшило степень повреждения легких (ΔP<sub>tr</sub> 20,0 (14,8;26,8) мбар, p=1,000).

Уменьшение давления поддержки при V-образной форме инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» привело к уменьшению дыхательного объема до 460 (368;505) мл (p=0,008), не влияло на частоту дыхания (p=0,705), увеличило работу дыхания до избыточной (0,68 (0,46;1,02) Дж/л, p=0,005), сократило время вдоха до 0,6 (0,5;0,8) с (p=0,059). При этом произошло снижение дельты транспульмонального давления до 17,0 (12,2;23,9) мбар (p=0,034). Разница между PS и дельтой транспульмонального давления значимо не уменьшилась (-10,0 (-14,6;-5,1) мбар, p=0,480), а работа дыхания выросла, что делает снижение давления поддержки у пациентов с исходно v-образной формой истощающим для мышц.

Увеличение давления поддержки при U-образной форме инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» приводит к значительному увеличению дыхательного объема (с



480 (440;575) до 600 (495;780) мл,  $p=0,001$ ), снижению частоты дыхания (с 19 (17;26) до 16 (13;22) мин<sup>-1</sup>,  $p<0,0001$ ), а также удлинению времени вдоха (с 0,8 (0,7;1,2) до 1,2 (0,9;1,5) с,  $p<0,0001$ ); работа дыхания пациента снизилась до минимальных значений (с 0,29 (0,16;0,40) до 0,05 (0,03;0,22) Дж/л,  $p<0,0001$ ), что может приводить к атрофии диафрагмы. У большинства пациентов произошла трансформация формы в v+-образную ( $n=15$ ), что свидетельствует об избыточности инспираторного давления. При U-образной форме увеличение PS противопоказано так как уменьшает работу дыхания пациента до минимальных значений, что может увеличивать степень диафрагмальной дисфункции, а также, за счет избыточной передачи давления в плевральную полость на вдохе, может снижать венозный возврат.

Уменьшение давления поддержки при U-образной форме инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» привело к небольшому уменьшению дыхательного объема до 440 (375;485) мл ( $p=0,001$ ), не влияло на частоту дыхания ( $p=0,180$ ), увеличило работу дыхания до 0,47 (0,25;0,65) Дж/мбар ( $p<0,0001$ ). При этом произошло закономерное снижение дельты транспульмонального давления до 14,1 (10,7;17,9) мбар ( $p=0,050$ ). По результатам настоящего исследования, U-образная форма соответствовала оптимальному уровню PS.

Увеличение давления поддержки при W-образной форме инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» привело к значительному увеличению дыхательного объема с 490 (375;585) мл до 610 (510;705) мл ( $p<0,0001$ ), снижению частоты дыхания с 20 (18;25) до 16 (14;20) мин<sup>-1</sup> ( $p<0,0001$ ), а также удлинению времени вдоха с 0,9 (0,8;1,2) до 1,2 (0,9;1,4) с ( $p=0,001$ ), снижению работы дыхания пациента с 0,22 (0,12;0,34) до крайне низких значений - 0,11(0,04;0,25) Дж/л ( $p<0,0001$ ). Отмечено небольшое уменьшение разницы между PS и дельтой транспульмонального давления с -2,8 (-7,4;-0,5) мбар до -0,5 (-4,4;2,6) мбар ( $p=0,005$ ), то есть уменьшение повреждения легких. У части пациентов произошла трансформация формы в v+-образную ( $n=6$ ), что свидетельствует об избыточности инспираторного давления. Увеличение давления поддержки у пациентов с исходной w-образной формой возможно только при улучшении комфорта пациента (при условии снижения работы дыхания пациента до нормальных значений).

Уменьшение давления поддержки при W-образной форме инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» приводит к небольшому уменьшению дыхательного объема до 410 (320;490) мл ( $p<0,0001$ ), увеличению частоты дыхания до 23 (20;28) мин<sup>-1</sup> ( $p=0,018$ ), увеличению работы дыхания до средних значений (0,41 (0,22;0,59) Дж/л,  $p=0,003$ ). При этом произошло закономерное снижение дельты транспульмонального давления с 13,7 (11,4;20,0) мбар до 12,7 (7,4;17,9) мбар ( $p=0,016$ ). Изменение разницы между PS и дельтой транспульмонального давления было статистически недостоверно. У двух пациентов w-образная кривая трансформировалась в v-образную, у двух других - в u-образную. Снижение давления поддержки у этой группы пациентов возможно, у некоторых пациентов вероятностью приведет к избыточной работе дыхания.

Увеличение давления поддержки при V+-образной форме инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» приводит к значительному увеличению дыхательного объема с 460 (345;478) мл до 650 (458;808) мл ( $p=0,005$ ) и значительному снижению частоты дыхания с 22 (17;26) мин<sup>-1</sup> до 13 (10;16) мин<sup>-1</sup> ( $p=0,005$ ), а также удлинению времени вдоха с 0,8 (0,7;1,0) с до 1,1 (0,9;1,3) с ( $p=0,013$ ), работа дыхания пациента снизилась с 0,11 (0,06;0,17) Дж/л почти до нулевых значений (0,04 (0,00;0,05) Дж/л,  $p=0,008$ ), что способствует прогрессированию атрофии диафрагмы. Также, при увеличении PS у этих пациентов возник феномен пропущенного триггирования. При этом произошло выраженное увеличение податливости грудной стенки с 90,0 (70,2;123,5) мл/мбар до 194,0 (93,7;304,5) мл/мбар ( $p=0,034$ ) и небольшое увеличение податливости легких с 28,9 (24,2;33,7) мл/мбар до 36,9 (27,4;46,7) мл/мбар ( $p=0,034$ ), а также увеличение дельты транспульмонального давления с 15,8 (11,9;16,7) мбар до 17,7 (14,4;20,1)

мбар ( $p=0,005$ ), то есть усиление повреждения легких. Форма кривой осталась неизменной у всех пациентов. Увеличение давления поддержки у этой группы пациентов может увеличивать повреждение легких и диафрагмальную дисфункцию, а также приводить к пропущенным триггированиям и угнетению венозного возврата.

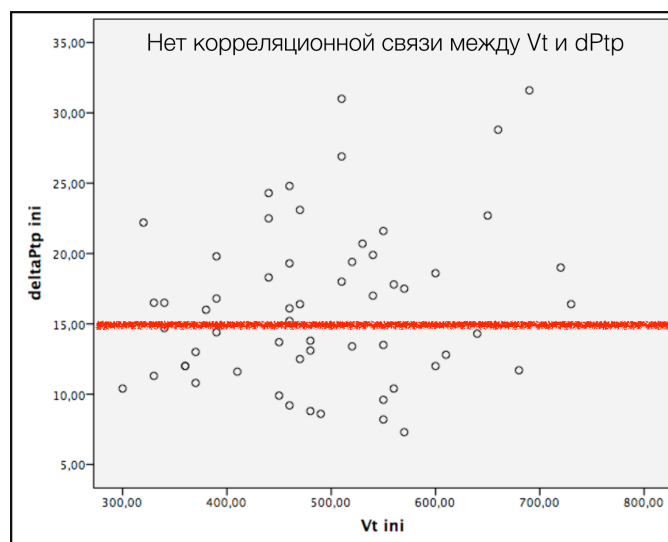
Уменьшение давления поддержки при V+-образной форме инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» привело к небольшому уменьшению дыхательного объема до 380 (338;453) мл ( $p=0,034$ ), увеличению частоты дыхания до 24 (19;30) мин<sup>-1</sup> ( $p=0,059$ ), увеличило работу дыхания до нормальных значений (0,26 (0,19;0,31) Дж/л,  $p=0,005$ ). При этом происходило статистически недостоверное снижение дельты транспульмонального давления 13,0 (10,6;14,0) мбар ( $p=0,257$ ). Податливость грудной стенки и легких не изменилась. Исходная v+-образная форма осталась лишь у 1 пациента, у остальных преобразовалась в u-образную ( $n=4$ ) и в w-образную ( $n=3$ ). Снижение давления поддержки у этой группы пациентов целесообразно для нормализации работы дыхания и уменьшения повреждения легких.

Увеличение РЕЕР при V- и U-образных формах инспираторной части кривой «пищеводное давление-время», а также настройка РЕЕР по нулевому транспульмональному давлению на выдохе не привела к клинически значимым изменениям: не произошло рекрутирование альвеол, не уменьшились работа дыхания и повреждение легких ( $p>0,05$ ). Настройка РЕЕР по нулевому транспульмональному давлению при W-образной форме инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» привела к рекрутированию альвеол (податливость легких выросла с 31,5 (23,3;48,8) мл/мбар до 35,8 (29,3;57,0) мл/мбар,  $p=0,008$ ) и снижению транспульмонального давления с 13,7 (11,4;20,0) мбар до 12,0 (9,0;14,4) мбар ( $p=0,046$ ). Увеличение РЕЕР при V+-образной форме инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» привела к росту дельты транспульмонального давления до 13,0 (10,6;14,0) мбар ( $p=0,034$ ), при этом недостоверно снизилось соотношение  $VCO_2/EtCO_2$  с 8,3 (7,0;9,1) до 6,9 (5,5;8,5), то есть произошло увеличение альвеолярного мертвого пространства. Следовательно, происходит значимое увеличение повреждения легких. Также ухудшается процесс триггирования - степень «провала» трахеального давления выросла с 2,1 (1,0;2,6) мбар до 2,7 (1,1;4,3) мбар ( $p=0,034$ ). Увеличение РЕЕР при исходной v+-образной инспираторной части кривой «пищеводное давление-время» противопоказано.

### **Дыхательный объем и повреждение легких при Pressure Support Ventilation**

Поскольку инспираторная попытка пациента приводит к росту транспульмонального давления высокий дыхательный объем (более 6 мл/кг ИМТ) может быть безопасен и, наоборот, малый дыхательный объем может приводить к высокой степени повреждения легких. При вентиляции в режиме PSV комфортный для пациента дыхательный объем часто превосходит рекомендуемые для управляемой вентиляции 6 мл/кг ИМТ. Для определения безопасности дыхательного объема при PSV мы оценили взаимосвязь дыхательного объема и дельты транспульмонального давления, корреляции между этими параметрами мы не выявили ( $p>0,05$ ).

У 53 пациентов (88,1%) изначальная величина дыхательного объема превосходила 6 мл/кг ИМТ и составила 7,8 (6,9-9,1)мл/кг ИМТ (510 (445-565) мл), при этом величина дельты транспульмонального давления была 16,3 (12,1-19,7) мбар, а безопасный дыхательный объем (при котором дельта транспульмонального давления менее 15 мбар) отмечен у 46,2% пациентов. У 6 пациентов с изначально «безопасным» (менее 6 мл/кг ИМТ) дыхательным объемом дельта транспульмонального давления составила 13,6 (11,3-17,9) мбар, при этом у двух пациентов она была больше 15 мбар (рисунок 12). Как видно на рисунке 12, у части пациентов с дыхательным объемом выше 6 мл/кг уровень дельты транспульмонального давления безопасен.



**Рисунок 12** - Взаимосвязь между исходной величиной дыхательного объема ( $V_t$  ini, мл) и дельтой транспульмонального давления ( $\Delta P_{tp}$ , мбар) (линией показана условная граница безопасного уровня транспульмонального давления)

При увеличении PS на 4 мбар от исходно установленного эмпирически дыхательный объем превышал 6 мл/кг ИМТ у всех пациентов и составил 9,5 (8,6-11,9) мл/кг ИМТ, при этом 37,9 % пациентов имели безопасный уровень дельты транспульмонального давления менее 15 мбар, у некоторых пациентов ( $n=3$ ) с дыхательным объемом 800-1000 мл (примерно 12-15 мл/кг ИМТ) уровень дельты транспульмонального давления был безопасен (ниже 15 мбар). При уменьшении PS на 4 мбар дыхательный объем более 6 мл/кг ИМТ отмечен у 41 пациента (69,5%) и составил 6,6 (5,8-7,9) мл/кг ИМТ, при этом величина дельты транспульмонального давления составила 13,9 (10,7-18,3) мбар, и 39% пациентов имели «опасный» дыхательный объем (дельта транспульмонального давления более 15 мбар), при этом у части пациентов ( $n=9$ ) с дыхательным объемом 300-400 мл (4-5 мл/кг ИМТ) уровень дельты транспульмонального давления превышал безопасный предел.

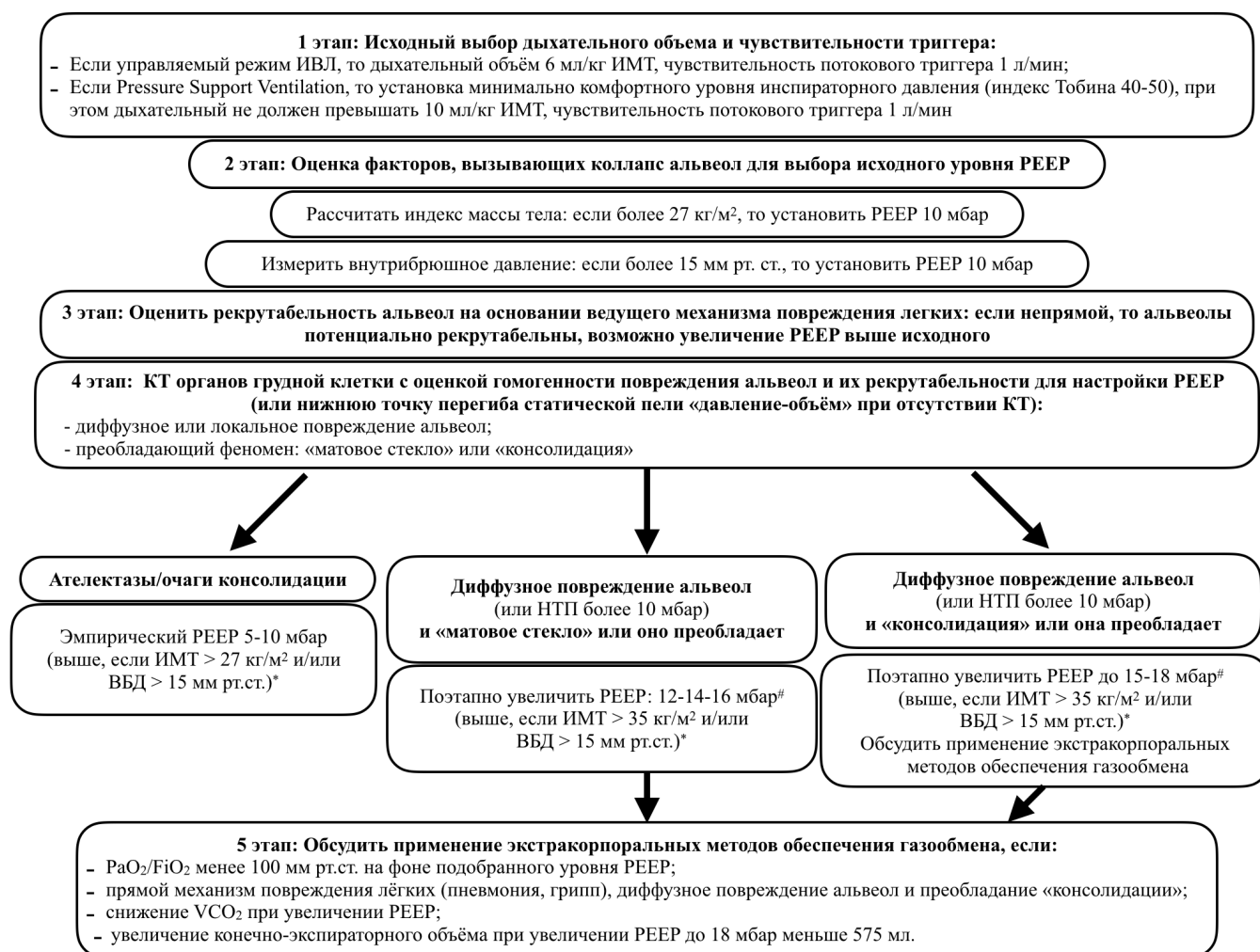
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования продемонстрировали высокую частоту развития вентилятор-ассоциированного повреждения легких и вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с гипоксемической ОДН при неправильно установленных параметрах респираторной поддержки, а также высокую распространенность повреждающего лёгкие большого дыхательного объема и низкого уровня РЕЕР в ОРИТ многопрофильных стационаров РФ.

Основным методом диагностики морфологического субстрата и патофизиологических вариантов гипоксемической ОДН следует считать компьютерную томографию легких, которая позволяет не только установить диагноз, но и оценить рекрутабельность альвеол и потенциальный эффект от настройки РЕЕР. В результате исследований нами установлено, что наиболее частыми причинами развития гипоксемической ОДН при длительной ИВЛ являются ателектазы и вентилятор-ассоциированная пневмония (71-88% случаев).

В патофизиологическом механизме коллапса альвеол и оценки потенциальной их рекрутабельности следует учитывать патологию грудной стенки, в том числе, индекс массы тела и внутрибрюшное давление. При настройке РЕЕР с учетом этих параметров нами получено значимое улучшение оксигенации без увеличения альвеолярного мертвого пространства и угнетения гемодинамики. Нами были выявлены основные (простые) биомеханические методы оценки гомогенности повреждения альвеол и рекрутабельности: давление плато (гомогенное повреждение при давлении выше 25 мбар), нижняя точка перегиба статической петли

«давление-объем» (гомогенное повреждение при величине выше 10 мбар) и увеличение объема легких во время построения статической петли «давление-объем» с рекрутированием.



**Рисунок 13** - Схема алгоритма выбора дыхательного объема и РЕЕР при гипоксемической ОДН&.

Примечание:

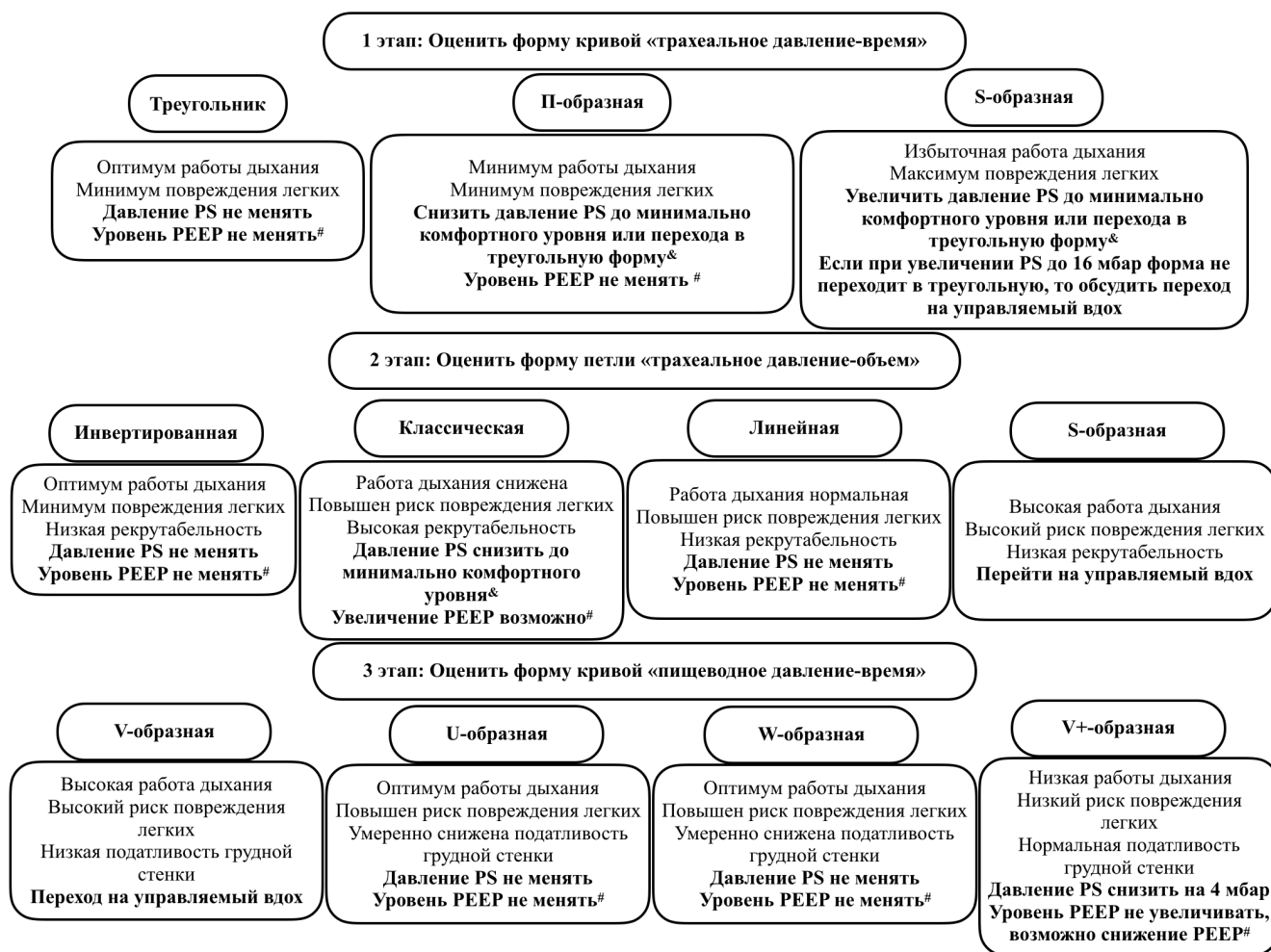
# При увеличении уровня РЕЕР в управляемом режиме желателен мониторинг кратковременной динамики VCO<sub>2</sub> - при снижении VCO<sub>2</sub> на следующем уровне РЕЕР - возврат к предыдущему уровню РЕЕР

\* При доступности датчика пищевода давления установить РЕЕР на уровне пищевода давления, а при доступности мониторинга конечно-эспираторного объёма лёгких установить РЕЕР на уровень, при котором происходит увеличение конечно-эспираторного объёма лёгких выше ожидаемого

& При Pressure Support Ventilation оценить повреждение легких, работу дыхания и рекрутабельность альвеол при помощи мониторинга трахеального давления и динамической петли «трахеальное давление-объем» (схема 2).

Современная физиология дыхания и понятие о повреждении легких при ИВЛ связаны с измерением транспульмонального давления и конечно-эспираторного объема легких. Нами установлено, что настройка РЕЕР по нулевому транспульмональному давлению у пациентов с преимущественно внелегочным ОРДС вызывает улучшение оксигенации за счет рекрутирования альвеол, при этом не вызывает значительного увеличения альвеолярного мертвого пространства по данным волюметрической капнографии и не приводит к значимым гемодинамическим нарушениям. Оценка рекрутабельности и степени перераздувания альвеол у пациентов с тяжелым ОРДС вследствие гриппа А(Н1N1) может быть критерием отказа от «агрессивной» ИВЛ и перехода на экстракорпоральное обеспечение газообмена со снижением уровня РЕЕР, дыхательного объема и инспираторной фракции кислорода. Такими пороговыми

значениями стали рекрутабельность альвеол менее 575 мл (измеренная как разность EELV при РЕЕР 20 и 11 мбар) и снижение VCO<sub>2</sub> при РЕЕР 20 менее 207 мл/мин (высокая степень перераздувания уже открытых альвеол). Величина эффективного и относительно безопасного РЕЕР у пациентов с высокой рекрутабельностью составила 12-16 мбар, а отрицательные гемодинамические эффекты проявились при РЕЕР выше 14 см вод.ст. При низком потенциале рекрутирования (при прямом повреждении легких, локальном повреждении альвеол, преобладании затемнений по типу «консолидации» на КТ лёгких, нормальном ИМТ и нормальном внутрибрюшном давлении) пациентам достаточно эмпирического пошагового применения минимального РЕЕР в соответствии с ИМТ (обычно от 5 до 10 мбар).



**Рисунок 14** - Схема дополнительного алгоритма настройки основных параметров респираторной поддержки в режиме Pressure Support Ventilation#.

Примечание:

# Исходная настройка РЕЕР аналогична схеме 1.

& Минимально комфортный уровень Pressure Support - уровень, ниже которого возникает дыхательный дискомфорт пациента с резким увеличением индекса Тобина; индекс Тобина обычно при этом около 40-50.

Таким образом, необходимо комплексно применять методы клинической, рентгенологической и физиологической оценки биомеханики дыхания для выбора оптимальных параметров конечно-экспираторного давления и дыхательного объема при управляемых и вспомогательных режимах респираторной поддержки. Нами была решена проблема настройки эффективных и безопасных параметров респираторной поддержки на основании оценки биомеханики дыхания, в результате чего был разработан оригинальный алгоритм выбора

дыхательного объема и настройки РЕЕР при гипоксемической ОДН и ОРДС для управляемых режимов РП (рисунок 13), а также алгоритм настройки основных параметров респираторной поддержки в режиме Pressure Support Ventilation (рисунок 14) для улучшения результатов лечения пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Проведение длительной ИВЛ с «низким» уровнем РЕЕР 5 мбар и «высоким» дыхательным объемом 12 мл/кг ИМТ («повреждающий» режим ИВЛ) по сравнению с «высоким» уровнем РЕЕР 10 мбар и «малым» дыхательным объемом 6 мл/кг ИМТ («протективный» режим ИВЛ) приводит к развитию вентилятор-ассоциированного повреждения интактных легких (выброс провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО в легких), ухудшает оксигенирующую функцию легких (1,54 балла по Шкале повреждения легких по сравнению с 0,54 баллами), увеличивает частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии с 22 до 86%, а также увеличивает длительность ИВЛ ( $17,4 \pm 6$  сут по сравнению с  $12,8 \pm 3,3$  сут) и общую продолжительность лечения в ОРИТ ( $21,3 \pm 8$  сут по сравнению с  $15,9 \pm 3$  сут);
2. Величина дыхательного объема в ОРИТ РФ превышает безопасную величину в среднем на 35% у мужчин и на 50% у женщин, а величина РЕЕР составляет всего 5 (4;8) мбар не только у пациентов без исходного повреждения легких, но и у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, несмотря на существующие международные и Российские клинические рекомендации, а применение полностью вспомогательной (Pressure Support Ventilation + Adaptive Support Ventilation) и неинвазивной вентиляции легких крайне ограничено - 16,0% и 1,1%, соответственно;
3. Компьютерную томографию легких следует выполнять всем пациентам с гипоксемической ОДН (при условии доступности и транспортабельности пациента), при этом причиной гипоксемии являются локальное повреждение альвеол (ВАП 77,3%, ателектазы 82,7%), а не характерное для ОРДС диффузное альвеолярное повреждение (24,3%); наиболее точно отличить диффузное повреждение легких от локального возможно при оценке на компьютерной томограмме легкого средней денситометрической плотности средней части левого легочного поля на уровне 5-го грудного позвонка: плотность составляет  $-462,9 \pm 152,4$  НУ при диффузном повреждении альвеол и  $-655,0 \pm 166,8$  НУ при локальном повреждении альвеол;
4. Статическая петля «давление-объем» несет ограниченную ценность для настройки параметров респираторной поддержки:
  - нижняя точка перегиба не позволяет использовать ее для выбора величины «оптимального» с точки зрения оксигенации РЕЕР, так как ее величина и индекс  $PaO_2/FiO_2$  ниже, чем при РЕЕР, подобранном по максимальному индексу  $PaO_2/FiO_2$  - (7 (5;10) мбар по сравнению с 13 (12;15) мбар). НТП позволяет отличить диффузное и локальное повреждение при отсутствии возможности проведения КТ легких - НТП более 10 мбар свидетельствует о диффузном повреждении альвеол (AUROC 0,81);
  - верхняя точка перегиба при применении дыхательного объема 6 мл/кг ИМТ выявлена у 81,6% пациентов, однако, она не связана с преобладанием перераздувания уже открытых альвеол, так как при ее появлении не увеличивается альвеолярное мертвое пространство, в том числе и при появлении ярко выраженной верхней точки перегиба (феномена «крыла птицы»);
  - точка экспираторного перегиба не позволяет прогнозировать гомогенность повреждения и рекрутабельность альвеол ( $p > 0,05$ ), а также не может служить ориентиром для настройки РЕЕР, так как ее величина (18,5 (17;21) мбар), как правило,

значительно превышает уровень минимального достаточного РЕЕР для обеспечения максимального соотношения  $PaO_2/FiO_2$  (13 (12;15) мбар);

- величина гистерезиса податливости респираторной системы не прогнозирует объем рекрутирования альвеол ( $\rho=0,224$ ,  $p=0,069$ ) как считалось ранее;
- для оценки рекрутабельности альвеол следует применять комбинацию статической петли «давление-объем» с удержанием заданного инспираторного давления в течение 30 секунд, оценивая при этом увеличение объема легких - увеличение объема свидетельствует о рекрутабельности альвеол; при сравнении такого маневра рекрутирования с величиной минимально достаточного уровня РЕЕР для достижения максимального индекса  $PaO_2/FiO_2$  выявлено, что эффект РЕЕР на объем рекрутированных альвеол выше (535 (179;722) мл по сравнению с 350 (240;450) мл при построении петли с рекрутированием).

5. У 46% пациентов с непрямым повреждением лёгких в патогенез гипоксемической ОДН вносит свой вклад снижение податливости грудной стенки, в том числе, вследствие ожирения и увеличения внутрибрюшного давления - давление в пищеводе на выдохе имеет прямую корреляционную связи средней силы с индексом массы тела ( $\rho$  0,554,  $p=0,002$ ) и может служить инструментом для выбора уровня РЕЕР при ожирении; достоверной корреляции между величиной внутрибрюшного давления и величиной давления в пищеводе в конце выдоха ( $p=0,376$ ) не выявлено.
6. Настройка РЕЕР на уровне нулевого транспульмонального давления на выдохе (14(12;18,25)мбар) у пациентов с гипоксемической ОДН приводит к значимому увеличению индекса  $PaO_2/FiO_2$  с 205 (154;235) мм рт.ст до 280 (108;358) мм рт.ст. (что свидетельствует о раскрытии коллабированных альвеол), уменьшению податливости легких у 64,3% пациентов (перерастяжение уже открытых альвеол) и недостоверному изменению альвеолярного мертвого пространства (с 54 (35,6;77) до 51,4 (26,2;80,4) мл ( $p=0,093$ ), которое статистически значимо увеличивалось при величинах РЕЕР, превышающих давление в нижней трети пищевода на выдохе (выше 16 мбар). Настройка РЕЕР на уровне давления в нижней трети пищевода на выдохе не приводила к появлению повреждающего легкого градиента давлений («driving pressure») выше 15 мбар: транспульмональное давление плато составило 11 (7;13,5) мбар, дельта транспульмонального давления 10 (8;12) мбар;
7. Расчет транспульмонального давления на вдохе и выдохе на основании упругости грудной стенки или лёгких приводит к ошибочным результатам и не может служить инструментом для настройки РЕЕР;
8. Мониторинг конечно-эспираторного объема легких и волюметрической капнографии при настройке конечно-эспираторного давления у пациентов с первичным ОРДС вследствие гриппа А(Н1N1) позволяет найти баланс между открытием и перераздуванием уже открытых альвеол, при этом оптимальный уровень РЕЕР составляет 16 (15;18) мбар;
9. У пациентов с первичным ОРДС вследствие гриппа А (Н1N1) преобладание зон «консолидации» на компьютерной томограмме легких, исходный индекс  $PaO_2/FiO_2$  менее 125 мм рт.ст., низкая рекрутабельность альвеол (менее 575 мл), измеренная как разность конечно-эспираторного объема лёгких при РЕЕР 20 и 11 мбар, и высокая степень перераздувания уже открытых альвеол, измеренная как снижение  $VCO_2$  при РЕЕР 20 менее 207 мл/мин, являются маркерами неблагоприятного исхода и служат поводом для решения вопроса о переходе на экстракорпоральные методы обеспечения газообмена со снижением уровня РЕЕР, дыхательного объема и инспираторной фракции кислорода;
10. При исходной настройке инспираторного давления в режиме PSV следует устанавливать его минимально достаточный уровень по степени минимально достаточного комфорта

пациенту равный 11 (10;14)мбар, так как он обеспечивает оптимум работы дыхания пациента 0,24 (0,15;0,40) Дж/л, безопасный диапазон транспульмонального давления (дельта транспульмонального давления менее 15 мбар) у 69,5% пациентов и отсутствие пропущенного триггирования у 91,5% пациентов; при увеличении уровня поддержки инспираторного давления на 4 мбар выше установленного по уровню минимально достаточного комфорта пациенту происходит уменьшение работы дыхания пациента до 0,10 (0,03;0,22) Дж/л, увеличение работы вентилятора с 1,08 (0,82;1,22) Дж/л до 1,41(1,20;1,56) Дж/л, увеличение времени вдоха с 0,8 (0,7;1,0) с до 1,1 (0,8;1,4) с и увеличение частоты пропущенного триггирования с 8,5% до 23,7%, что может приводить к увеличению вентилятор-ассоциированного повреждения легких, прогрессированию диафрагмальной дисфункции и ухудшению прогноза; изменения работы дыхания и респираторного паттерна при изменении РЕЕР малопрогнозируемы, что требует дополнительного расширенного респираторного мониторинга;

11. Оптимальный индекс Тобина (RSBI) при PSV находится в пределах от 30 до 65, плохая переносимость ИВЛ пациентами возникает при увеличении индекса Тобина выше 70, что не соответствует рекомендациям о пороговом значении индекса Тобина для неудач отлучения от респиратора 105 и выше;
12. Мониторинг давления в трахее в режиме Pressure Support Ventilation позволяет оценить работу дыхания и повреждение легких без мониторинга пищеводного давления: S-образная форма инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» свидетельствует о высокой работе дыхания (0,39(0,26;0,73) Дж/л), глубоком провале давления при триггировании (4,1(3,0;4,8) мбар), сниженной динамической податливости грудной стенки (71,8(61,1;88,4) мл/мбар) и высокой степени повреждения легких за счет большого градиента между инспираторным давлением поддержки и транспульмональным давлением (PS- $\Delta P_{tr}$ ) (-5,6(-10,8;-4,1) мбар); треугольная форма - свидетельствует о небольшой разнице PS- $\Delta P_{tr}$  (-2,4(-4,5;-0,2) Дж/л), небольшом провале давления при триггировании (2,1(1,5;2,5) мбар), нормальной динамической податливости грудной стенки (97,7(68,4;127,3)мл/мбар) и нормальной работе дыхания (0,20(0,13;0,34) Дж/л); П-образная форма - о низкой работе дыхания пациента (0,11(0,09;0,15) Дж/л), что может приводить к атрофии диафрагмы, сниженной динамической податливости грудной стенки (62,5(45,5;83,9) мл/мбар) и умеренной разнице PS- $\Delta P_{tr}$  (-5,6(-10,8;-4,1) мбар); минимально достаточный комфорт пациента соответствует треугольной форме инспираторной части кривой «трахеальное давление-время»;
13. Мониторинг динамической петли «трахеальное давление-объем» в режиме Pressure Support Ventilation позволяет оценить работу дыхания пациента, вентилятор-ассоциированное повреждение лёгких и рекрутабельность альвеол без мониторинга пищеводного давления за счет оценки формы петли: инвертированная динамическая петля «трахеальное давление-объем» соответствует оптимальной работе дыхания пациента (0,24 (0,15;0,40) Дж/л), наименьшему вентилятор-ассоциированному повреждению легких (наименьшая дельта транспульмонального давления 13,6 (11,4;18,2) мбар) и низкой рекрутабельности (отсутствии влияния увеличения РЕЕР на дельту транспульмонального давления и податливость легких) и не требует изменения основных параметров PSV; классическая - более тяжелой степени вентилятор-ассоциированного повреждения легких (дельта транспульмонального давления 16,5 (16,0;19,0) мбар) с высокой рекрутабельностью (увеличение РЕЕР снижает дельту транспульмонального давления и увеличивает податливость легких), таким пациентам рекомендовано увеличение РЕЕР (возможно, до РЕЕР<sub>tr0</sub>) для рекрутирования альвеол и уменьшения вентилятор-ассоциированного повреждения легких; S-образная - соответствует наиболее выраженному вентилятор-



ассоциированному повреждению легких (дельта транспульмонального давления 19,7 (19,3;28,2) мбар) с низкой рекрутабельностью и высоким риском увеличения альвеолярного мертвого пространства, таким пациентам следует обсудить возможность глубокой седации с переходом на управляемую вентиляцию легких; линейная динамическая петля «трахеальное давление-объем» соответствует умеренному повреждению легких (дельта транспульмонального давления 17,8 (13,0;22,2) мбар) с низкой рекрутабельностью, не следует значительно менять параметры PSV, возможно увеличение PEEP;

14. Мониторинг пищевода давления в режиме Pressure Support Ventilation позволяет оценить работу дыхания пациента, вентилятор-ассоциированное повреждение лёгких и динамическую податливость грудной стенки, а также дать рекомендации по настройке основных параметров Pressure Support Ventilation за счет оценки формы инспираторной части кривой «пищеводное давление-время»: V-образная форма: высокая работа дыхания пациента (0,43 (0,31;0,76) Дж/л), выраженное вентилятор-ассоциированное повреждение легких за счет большого градиента между инспираторным давлением поддержки и транспульмональным давлением (PS- $\Delta P_{tp}$ ) (-8,7 (-12,9;-2,2)мбар) и низкая динамическая податливость грудной стенки (50,9 (27,0;82,6) мл/мбар); следует обсудить переход на управляемую вентиляцию; U-образная форма: нормальная работа дыхания пациента (0,29 (0,16;0,40) Дж/л) и небольшая разница (PS- $\Delta P_{tp}$ ) (-4,3 (-5,6;-2,8) мбар), нормальная или умеренно сниженная динамическая податливость грудной стенки (78,6 (54,8;118,0) мл/мбар); основные параметры настройки PSV не менять; W-образная форма: нормальная работа дыхания пациента (0,22 (0,12;0,34) Дж/л) и вентилятор-ассоциированное повреждение легких средней степени ( $\Delta P_{tp}$  13,7 (11,4;20,0) мбар), умеренно снижена динамическая податливость грудной стенки (70,4 (59,1;105,6) мл/мбар), которая растет при увеличении PS; основные параметры настройки PSV не менять; V+-образная форма: низкая работа дыхания пациента (0,11 (0,06;0,17)Дж/л), слабо выраженное вентилятор-ассоциированное повреждение легких ( $\Delta P_{tp}$  15,8 (11,9;16,7) мбар) и нормальная податливость грудной стенки (90,0 (70,2;123,5) мл/мбар), высокий риск атрофии диафрагмы; необходимо снижение PS для нормализации работы дыхания пациента и уменьшения повреждения легких;
15. Измеренный дыхательный объем при Pressure Support Ventilation, соответствующий минимальному уровню поддержки инспираторного давления для поддержания комфорта пациента, составил 7,8 (6,9;9,1) мл/кг ИМТ (510 (445;565) мл), при этом величина дельты транспульмонального давления была 16,3 (12,1;19,7) мбар, а безопасный дыхательный объем (при котором дельта транспульмонального давления менее 15 мбар) отмечен у 46,2% пациентов; уменьшение дыхательного объема за счет снижения уровня поддержки инспираторного давления при выходе пациента из «зоны комфорта» не приводит к уменьшению вентилятор-ассоциированного повреждения лёгких, так как величина дельты транспульмонального давления практически не изменилась (13,9 (10,7;18,3) мбар), и 39% пациентов имели «опасный» дыхательный объем (дельта транспульмонального давления более 15 мбар); для выбора безопасного дыхательного объема при Pressure Support Ventilation следует оценивать форму инспираторной части кривой «трахеальное давление-время» и форму петли «трахеальное давление-объем», а также, при доступности мониторинга пищевода давления - кривую «пищеводное давление-время» и подбирать параметры PSV для соответствия оптимальным формам этих графиков.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На первом этапе диагностики всем пациентам с гипоксемической ОДН и двусторонними инфильтратами на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки следует

- выполнять компьютерную томографию легких (при доступности метода и транспортабельности пациента) для дифференциальной диагностики локального (ателектазы или вентилятор-ассоциированная пневмония) или диффузного повреждения альвеол (ОРДС, вентилятор-ассоциированное повреждение легких);
2. При недоступности КТ или нетранспортабельности пациента для диагностики диффузного альвеолярного повреждения следует использовать давление плато и нижнюю точку перегиба статической петли «давление-объем»: в пользу диффузного альвеолярного повреждения свидетельствует величина давления плато 25 мбар и выше и величина НТП 10 мбар и выше;
  3. При длительной ИВЛ по внелегочным показаниям в управляемых режимах следует использовать протективный режим ИВЛ, сочетающий дыхательный объем 6 мл/кг идеальной массы тела и РЕЕР не менее 8 мбар;
  4. При выборе уровня РЕЕР следует принимать во внимание потенциальную рекрутабельность альвеол, маркерами рекрутабельности являются: непрямо повреждение легких (вторичный ОРДС), гомогенное повреждение альвеол по типу «матового стекла», повышенное внутрибрюшное давление (более 15 мм.рт.ст.), индекс массы тела более 27 кг/м<sup>2</sup>, а также наличие выраженной нижней точки перегиба (более 10 мбар) на статической петле «давление-объем», увеличение объема легких во время удержания инспираторного давления при построении статической петли «давление-объем», высокое давление в пищеводе на выдохе или увеличение конечно-эксираторного объема легких выше ожидаемого;
  5. При высокой рекрутабельности альвеол уровень РЕЕР следует подбирать одним из следующих методов: по максимальному индексу  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ , нулевому транспульмональному давлению на выдохе, увеличению ФОЕ более ожидаемого, при этих методах величина оптимального РЕЕР при вторичном ОРДС составляет 12-16 мбар;
  6. Статическую петлю «давление-объем» (в том числе и нижнюю точку перегиба) не следует использовать для настройки величины РЕЕР;
  7. Для профилактики ателектазирования базальных отделов при длительной ИВЛ у пациентов с индексом массы выше 30 кг/м<sup>2</sup> величина РЕЕР должен быть не ниже 10-12 мбар, а при сочетании с высокой рекрутабельностью и ожирением величина РЕЕР может составлять до 24 мбар;
  8. Относительно безопасным (не приводящим к угнетению гемодинамики и увеличению альвеолярного мертвого пространства) уровнем РЕЕР у большинства пациентов с ДАП следует считать РЕЕР до 14 мбар; маневры рекрутирования альвеол не следует использовать в рутинной практике из-за выраженного и длительного (в течение нескольких часов) угнетения сердечного индекса, а их эффективность зависит от оптимального уровня РЕЕР
  9. При низкой рекрутабельности альвеол (ателектазы, пневмония, преобладание «консолидации» на КТ легких при ДАП) следует использовать минимально достаточный уровень РЕЕР, предотвращающий ателектазирование альвеол (обычно 5-10 мбар, при ожирении - выше);
  10. Для настройки РЕЕР при первичном ОРДС вследствие гриппа А (H1N1) следует использовать комбинацию мониторинга конечно-эксираторного объема и волюметрической капнографии, так как изменения конечно-эксираторного объема в большей степени отражают патогенез и рекрутабельность альвеол при этой патологии легких, при высокой рекрутабельности величина оптимального РЕЕР при гриппе составляет 15-18 мбар;

11. Волюметрическую капнографию следует использовать как маркер перераздувания уже открытых альвеол и угнетения легочной перфузии - снижение  $VCO_2$  или  $VCO_2/EtCO_2$  на фоне увеличения РЕЕР при стабильной величине минутной вентиляции легких и метаболизма свидетельствует об увеличении альвеолярного мертвого пространства, при выявлении такого феномена следует вернуться к предыдущему уровню РЕЕР;
12. Для простой оценки работы дыхания и повреждения легких следует использовать легкодоступный мониторинг трахеального давления с оценкой формы инспираторной его части - оптимальной с точки зрения работы дыхания и повреждения альвеол следует считать треугольную форму, при S-образной форме избыточна работа дыхания пациента и возможно усиление вентилятор-ассоциированного повреждения легких (необходимо увеличить давление поддержки или перейти на управляемый вдох), при П-образной форме работа дыхания минимальна, высок риск развития вентилятор-индуцированной диафрагмальной дисфункции - необходимо снизить давление поддержки;
13. Для оценки рекрутабельности альвеол и степени повреждения легких при PSV следует использовать мониторинг динамической петли «трахеальное давление-объем»: при выявлении инвертированной или линейной форм петли параметры режима не менять, при классической - снизить инспираторное давление поддержки и увеличить уровень РЕЕР, при S-образной - обсудить вопрос перехода на принудительные режимы вентиляции ввиду высокой степени вентилятор-ассоциированного повреждения легких при вспомогательной вентиляции;
14. При наличии мониторинга пищеводного давления форма инспираторной части кривой позволяет оценить податливость грудной стенки и работу диафрагмы: V-образная форма свидетельствует о низкой податливости грудной стенки и высокой степени ВАПЛ - следует увеличить уровень PS или перейти на принудительный режим ИВЛ, U- и W-образная формы - маркеры умеренно сниженной податливости грудной стенки с нормально работой дыхания (параметры режима не менять), появление V+-образной кривой свидетельствует о нормальной податливости грудной стенки с крайне низкой работой дыхания и передачей избыточного давления в плевральную полость - следует уменьшить уровень PS;
15. При выборе величины дыхательного объема при вспомогательной ИВЛ не следует экстраполировать данные исследований по малым дыхательным объемам, проведенных на принудительных режимах ИВЛ, на полностью вспомогательные режимы ИВЛ (например, PSV), так как при вспомогательной ИВЛ меняется транспульмональное давление вследствие работы диафрагмы, соответственно, более высокие дыхательные объемы (до 12 мл/кг ИМТ) могут быть безопасны.

#### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Проценко Д.Н., **Ярошецкий А.И.**, Гельфанд Б.Р., Игнатенко О.В. Значение цитокиногенеза в развитии вентилятор-ассоциированного повреждения легких// **Вестник интенсивной терапии.** - 2005. - №3. - С. 5-10
2. **Ярошецкий, А.И.** Синдром острого повреждения легких и острый респираторный дистресс-синдром. В кн. Анестезиология и интенсивная терапия под редакцией Б.Р. Гельфанда. / А.И. Ярошецкий, Д.Н. Проценко, Ю.Я. Романовский. Москва, изд-во "Литерра". - 2005. - С. 512-536
3. Проценко Д.Н., **Ярошецкий А.И.**, Игнатенко О.В., Гельфанд Б.Р. Клиническая и функциональная диагностика вентилятор-ассоциированного повреждения легких // **Вестник интенсивной терапии.** - 2006. - №1. - С.31-33

4. Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., **Ярошецкий А.И.**, Гельфанд Б.Р. Маневр мобилизации альвеол (рекруитмент) – решенные и нерешенные вопросы // **Анестезиология и реаниматология.** - 2006. - №6. - С.42-47
5. **Ярошецкий, А.И.** Взаимосвязь параметров давления в дыхательных путях при струйной вентиляции легких (рецензия) // **Интенсивная терапия.** - 2007. - №1. - С.91.
6. Гельфанд, Б.Р. Острый респираторный дистресс-синдром: определение и классификация. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред.: Б.Р. Гельфанда и В.Л. Кассиля / Б.Р. Гельфанд, М.А. Выжигина, С.В. Свиридов, Д.Н. Проценко, **А.И. Ярошецкий**, О.В. Игнатенко. - Москва, изд-во “Литерра”. - 2007. - С. 14-17
7. Золотухин, К.Н. Диагностические критерии ОРДС. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред.: Б.Р. Гельфанда и В.Л. Кассиля / К.Н.Золотухин, А.Л.Левит, **А.И. Ярошецкий**, В.Е.Багдатыев. Москва, изд-во “Литерра”. - 2007. - С. 18-25
8. Гельфанд, Б.Р. Острое повреждение легких вследствие трансфузии препаратов крови. Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред.: Б.Р. Гельфанда и В.Л. Кассиля / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, О.В. Игнатенко, **А.И. Ярошецкий**. Москва, изд-во “Литерра”. - 2007. - С. 40-47
9. Багдатыев, В.Е. Клиника и диагностика ОРДС. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред.: Б.Р. Гельфанда и В.Л. Кассиля / В.Е.Багдатыев, В.Л.Кассиль, Е.А.Евдокимов, **А.И.Ярошецкий**, М.Ю.Киров. Москва, изд-во “Литерра”.-2007. - С. 68-83.
10. Гельфанд, Б.Р. Респираторная поддержка при ОРДС: задачи и показания. Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред.: Б.Р. Гельфанда и В.Л. Кассиля / Б.Р. Гельфанд, **А.И. Ярошецкий**, Д.Н. Проценко, О.В. Игнатенко. Москва, изд-во“Литерра”.-2007.-С. 90-95
11. **Ярошецкий, А.И.** Мониторинг биомеханических свойств респираторной системы при ОРДС. Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред.: Б.Р. Гельфанда и В.Л. Кассиля / А.И. Ярошецкий, Д.Н. Проценко, О.В. Игнатенко, В.Е. Багдатыев. Москва, изд-во “Литерра”. - 2007. - С. 96-113
12. Игнатенко, О.В. Вентилятор-ассоциированное повреждение легких. Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред.: Б.Р. Гельфанда и В.Л. Кассиля / О.В. Игнатенко, Д.Н. Проценко, **А.И. Ярошецкий**, Б.Р. Гельфанд. Москва, изд-во“Литерра”.-2007.-С.114-126
13. Еременко, А.А. Концепция безопасной ИВЛ и «малых» дыхательных объемов. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред.: Б.Р. Гельфанда и В.Л. Кассиля / А.А. Еременко, О.В. Игнатенко, Д.Н. Проценко, **А.И. Ярошецкий**. Москва, изд-во “Литерра”. - 2007. - С. 127 -132
14. Кассиль, В.Л. Особенности респираторной поддержки на разных стадиях ОРДС. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред.: Б.Р. Гельфанда и В.Л. Кассиля / В.Л. Кассиль, Д.Н. Проценко, **А.И. Ярошецкий**, О.В. Игнатенко, Б.Р. Гельфанд. Москва, изд-во “Литерра”. - 2007. - С. 176-179
15. **Ярошецкий, А.И.** Настройка положительного давления конца выдоха. В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред.: Б.Р. Гельфанда и В.Л. Кассиля / А.И. Ярошецкий, В.Е.Багдатыев, Б.Р.Гельфанд. Москва, изд-во “Литерра”. - 2007. - С. 149-163.
16. Проценко Д.Н., **Ярошецкий А.И.**, Гельфанд Б.Р., Игнатенко О.В. Значение цитокиногенеза в развитии вентилятор-ассоциированного повреждения легких // **Проблемы клинической медицины.** - 2008 . - №3 (15). - С. 92-98
17. Игнатенко О.В., Проценко Д.Н., **Ярошецкий А.И.**, Гельфанд Б.Р. Повреждающее действие различных режимов искусственной вентиляции легких у больных с тяжелой травмой // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.**- 2009. -Том 6, №4. - С.16-21
18. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Галстян Г.М., Гельфанд Б.Р., Дехнич А.В., Климко Н.Н., Козлов Р.С., Левит А.Л., Мишнёв, Полушин Ю.С., Проценко Д.Н.,

- Решедько Г.К., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Синопальников А.И., Чучалин А.Г., Щёголев А.В., Яковлев С.В., **Ярошецкий А.И.** Нозокомиальная пневмония у взрослых: национальные рекомендации // **Пульмонология**. - 2009. - № 6. - С. 9-43.
19. **Ярошецкий, А.И.** Диагностика и мониторинг дыхательной недостаточности. В кн.: Интенсивная терапия. Национальное руководство. Под ред. Б.Р.Гельфанда, А.И.Салтанова, / А.И.Ярошецкий. ГЭОТАР-Медиа. - 2009. - С.430-449.
  20. **Ярошецкий, А.И.** Респираторная терапия. В кн.: Интенсивная терапия. Национальное руководство. Под ред. Б.Р.Гельфанда, А.И.Салтанова / А.И.Ярошецкий. ГЭОТАР-Медиа. - 2009. - С.449-473.
  21. **Ярошецкий, А.И.** Респираторная поддержка при тяжелом сепсисе. В кн.: Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. / А.И.Ярошецкий, Д.Н.Проценко, О.В.Игнатенко, М.Ю.Киров, Б.Р.Гельфанд. Москва, ООО «Медицинское информационное агентство». - 2009. - 352 с.
  22. Евдокимов А.А., Малышев Н.А., Проценко Д.Н., Белевский А.С., **Ярошецкий А.И.**, Муравьев О.Б., Бойцов П.В., Гельфанд Б.Р. Опыт лечения тяжелой респираторной вирусной инфекции, вызванной гриппом А(Н1N1) // **Анестезиология и реаниматология**. - 2010. - № 3. - С.22-25
  23. Гельфанд, Б.Р. Анестезиология и интенсивная терапия. Практическое руководство. / Б.Р.Гельфанд, Е.Б.Гельфанд, О.В.Игнатенко, П.А.Кириенко, Т.Ф.Гриненко, С.Л.Нистратов, О.А.Мамонтова, Б.З.Белоцерковский, Д.Н.Проценко, **А.И.Ярошецкий**. Москва, изд-во "Литерра". - 2010. - 572 с.
  24. Conventional mechanical ventilation can injury intact lungs in severe trauma patients / O.Ignatenko, D.Protsenko, **A.Yaroshetskiy**, B.Gelfand // *Crit Care* 2010; Vol 14 (Suppl 1), P. 200
  25. Evdokimov, E. Critically ill patients with influenza A(H1N1) in Moscow, Russian Federation / E. Evdokimov, N.Malishev, D.Protsenko, A.Belevsky, **A.Yaroshetskiy**, O.Muravyev, P.Boytssov, B.Gelfand // *Intensive Care Med*. - 2010. - vol 36. - Suppl 2 S137. - P. 205
  26. Астахов А.А., Астахов А.А.(мл.), Волчков В.А., Евдокимов Е.А., Гельфанд Б.Р., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Малышев Н.А., Полушин Ю.С., Проценко Д.Н., Руднов В.А., Храпов К.Н., **Ярошецкий А.И.** Методические рекомендации по лечению гриппа А(Н1N1)2009 общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. - 2011. - №1. - С. 41-47
  27. Магомедов Р.М., Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., **Ярошецкий А.И.**, Гельфанд Б.Р. Влияние маневра открытия альвеол на системное кровообращение и транспорт кислорода у больных с ОПЛ/ОРДС // **Клиническая физиология кровообращения**. - 2011. - № 3. - С. 20-24
  28. **Ярошецкий, А.И.** Диагностика и мониторинг дыхательной недостаточности. В кн.: Интенсивная терапия. Национальное руководство. Под ред. Б.Р.Гельфанда, А.И.Салтанова, / А.И.Ярошецкий. ГЭОТАР-Медиа. - 2011. - С.430-448.
  29. **Ярошецкий, А.И.** Респираторная терапия. В кн.: Интенсивная терапия. Национальное руководство. Под ред. Б.Р.Гельфанда, А.И.Салтанова / А.И.Ярошецкий. ГЭОТАР-Медиа. - 2011. - С.449-472.
  30. Проценко Д.Н., **Ярошецкий А.И.**, Суворов С.Г., Лекманов А.У., Гельфанд Б.Р. Применения искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации и интенсивной терапии России: национальное эпидемиологическое исследование «РуВент» // **Анестезиология и реаниматология**. - 2012. - №2. - С.64-72
  31. Магомедов Р.М., Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., **Ярошецкий А.И.**, Гельфанд Б.Р. Гемодинамические нарушения при проведении маневров открытия альвеол у больных в

- критических состояниях с острым повреждением легких/ острым респираторным дистресс-синдромом // **Тихоокеанский медицинский журнал.** - 2012. - №3. - С. 85-88
32. **Ярошецкий, А.И.** Диагностика и мониторинг дыхательной недостаточности. В кн.: Интенсивная терапия. Национальное руководство. Под ред. Б.Р.Гельфанда, А.И.Салтанова, / А.И.Ярошецкий. ГЭОТАР-Медиа. - 2012. - С.297-315.
33. **Ярошецкий, А.И.** Респираторная терапия. В кн.: Интенсивная терапия. Национальное руководство. Под ред. Б.Р.Гельфанда, А.И.Салтанова / А.И.Ярошецкий, И.Ю.Лапшина. ГЭОТАР-Медиа. - 2012. - С.316-342.
34. Mechanical ventilation in intensive and critical care units of Russia: RuVent National epidemiologic study. /D.N.Protsenko, **A.I.Yaroshetskiy**, S.G.Suvorov, A.U.Lekmanov, B.R.Gelfand // Crit Care . - 2012. - 16(Suppl 1). - P.114
35. **Ярошецкий А.И.,** Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., Ларин Е.С., Новоселова Е.В., Сулимова И.Ю., Гельфанд Б.Р. Роль оценки статической петли давление-объем и компьютерной томографии легких в дифференциальной диагностике паренхиматозной дыхательной недостаточности // **Анестезиология и реаниматология.** - 2013. - №5. - С. 20-24
36. End-expiratory esophageal pressure versus lower inflection point in acute lung injury / **A.Yaroshetskiy**, D.Protsenko, E.Larin, O.Ignatenko, B.Gelfand//Crit Care.-2013.-17 (Suppl 2).-P. 103
37. **Ярошецкий А.И.,** Проценко Д.Н., Ларин Е.С., Гельфанд Б.Р. Роль оценки статической петли «давление-объем» в дифференциальной диагностике и оптимизации параметров респираторной поддержки при паренхиматозной дыхательной недостаточности // **Анестезиология и реаниматология.** - 2014. - №2. - С.21-26
38. **Ярошецкий, А.И.,** Проценко Д.Н., Резепов Н.А., Гельфанд Б.Р. Настройка положительного давления конца выдоха при паренхиматозной ОДН: статическая петля «давление-объем» или транспульмональное давление? // **Анестезиология и реаниматология.**-2014.-№4.-С.53-59
39. Гельфанд Б.Р., **Ярошецкий А.И.,** Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., Лапшина И.Ю., Гельфанд Е.Б. Паренхиматозная дыхательная недостаточность у больных в критических состояниях: всегда ли это острый респираторный дистресс-синдром? / Б.Р.Гельфанд, // Вестник интенсивной терапии. - 2014. - №4. - С. 3-9
40. Суворов С.Г., Лекманов А.У., **Ярошецкий А.И.,** Проценко Д.Н., Гельфанд Б.Р. Национальное эпидемиологическое исследование «Рувент»: применение искусственной вентиляции легких в отделениях реанимации и интенсивной терапии у детей // **Анестезиология и реаниматология.** - 2015. - 60(2). - С. 27-32
41. Грицан А.И., **Ярошецкий А.И.,** Власенко А.В., Гаврилин С.В., Гельфанд Б.Р., Заболотских И.Б.,Еременко А.А., Зильбер А.П., Кассиль В.Л., Киров М.Ю., Колесниченко А.П., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., Мазурок В.А., Мороз В.В., Неймарк М.И., Николаенко Э.М., Проценко Д.Н., Руднов В.А., Садчиков Д.В., Садритдинов М.А.,Солодов А.А., Храпов К.Н., Царенко С.В. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР // **Анестезиология и реаниматология.** - 2016. - 61(1). - С.62-70
42. **Ярошецкий А.И.,** Проценко Д.Н., Бойцов П.В., Ченцов В.Б., Нистратов С.Л., Кудряков О.Н., Соловьев В.В., Банова Ж.И., Шкуратова Н.В., Резепов Н.А., Гельфанд Б.Р. Оптимальное положительное конечно-экспираторное давление при ОРДС у больных гриппом А(Н1N1)pdm09: баланс между максимумом конечно-экспираторного объема и минимумом перераздувания альвеол//**Анестезиология и реаниматология.** -2016.- №6. -С. 425-432

43. Евдокимов А.А., Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., **Ярошецкий А.И.**, Власенко А.В., Карпун Н.А., Шестопалов А.Е. Респираторная поддержка больных вирусной пневмонией // Неотложная медицина. - 2016. - №4. - С.14-17
44. Заболотских, И.Б. Диагностика нозокомиальной пневмонии. В кн: Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. / И.Б. Заболотских, Б.Р. Гельфанд, Р.С. Козлов, А.В. Дехнич, **А.И. Ярошецкий**, Г.М. Галстян, Р.Е. Лахин, Д.Н. Проценко, В.А. Новиков, В.А. Руднов, К.Н. Золотухин, С.Н. Авдеев, А.И. Грицан, И.В. Нехаев. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». - 2016. — 176 с.
45. **Ярошецкий, А.И.** Респираторная терапия при нозокомиальной пневмонии. В кн: Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. / А.И. Ярошецкий, А.И. Грицан, И.Б. Заболотских, А.Л. Левит, С.Н. Авдеев. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». - 2016. — 176 с.
46. **Ярошецкий А.И.**, Резепов Н.А., Мандель И.А., Гельфанд Б.Р. Оценка повреждения легких, биомеханики дыхания и рекрутабельности альвеол при вентиляции легких в режиме Pressure Support ventilation на основе мониторинга трахеального и пищевого давлений // **Анестезиология и реаниматология.** - 2017. - №2. - С.92-101
47. **Ярошецкий А.И.**, Грицан А.И., Астахов А.А., Астахов А.А. Мл., Волчков В.А., Гельфанд Б.Р., Евдокимов Е.А., Заболотских И.Б., Малышев Н.А., Полушин Ю.С., Проценко Д.Н., Руднов В.А., Храпов К.Н. Интенсивная терапия гриппа А(Н1N1)pdm09 осложненного течения // **Анестезиология и реаниматология.** - 2017. - Т. 62. № 4. - С. 315-324.
48. **Ярошецкий, А.И.** Респираторная терапия при сепсисе. В кн: Сепсис: классификация, клиничко-диагностическая концепция и лечение. Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. / А.И. Ярошецкий, А.В. Власенко, А.И. Грицан, О.В. Игнатенко, М.Ю. Киров, В.В. Кузьков, В.А. Мазурок, Э.М. Николаенко, К.Н. Храпов. — 4-е изд., доп. и перераб. — Москва.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». - 2017. — 408 с.
49. Проценко, Д.Н. Острый респираторный дистресс-синдром В кн.: Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Б.Р. Гельфанда, И.Б. Заболотских / Д.Н.Проценко, А.И.Грицан, **А.И. Ярошецкий.** - Москва. - 2017. - С. 407-423.
50. Evaluation of ventilation-associated lung injury, respiratory mechanics and work of breathing by tracheal and oesophageal pressure monitoring in pressure support ventilation. / **A.I.Yaroshetskiy**, N.A.Rezepov, I.A.Mandel, B.R.Gelfand // Crit Care. - 2017. - Vol 21(Suppl 1). - P. 57

### Список сокращений

- АД - артериальное давление
- ВАП - вентилятор-ассоциированная пневмония (=НПивл)
- ВАПЛ - вентилятор-ассоциированное повреждение легких
- ВТП - верхняя точка перегиба статической петли «давление-объем»
- ДОП - шкала Диагностики и оценки тяжести пневмонии
- ИВЛ - искусственная вентиляция легких
- ИЛ-1/ИЛ-6 - интерлейкин-1, интерлейкин-6
- ИМТ - идеальная масса тела; индекс массы тела
- КТ - компьютерная томография
- НТП - нижняя точка перегиба статической петли «давление-объем»
- ОДН - острая дыхательная недостаточность
- ОПЛ - острое повреждение легких
- ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии  
 РП - респираторная поддержка  
 ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии  
 ФНО - фактор некроза опухоли  
 ФОЕ - функциональная остаточная емкость  
 ЦВД - центральное венозное давление  
 ЧМТ - черепно-мозговая травма  
 ЧСС - частота сердечных сокращений  
 ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация  
 APACHE II - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II – Шкала оценки тяжести состояния  
 AUROC - Area Under Receiver Operator Curve - площадь под характеристической кривой  
 autoPEEP - внутреннее (ауто) положительное конечно-эспираторное давление  
 C<sub>sw</sub> - chest wall compliance - податливость грудной стенки  
 C<sub>dyn</sub> - динамическая податливость  
 C<sub>lin</sub> - линейная податливость статической петли «давление-объем»  
 C<sub>lung</sub> - податливость легких  
 C<sub>stat</sub> - статическая податливость респираторной системы  
 dP<sub>es</sub> - дельта пищевого давления  
 EEEP - End Expiratory Esophageal Pressure - конечно-эспираторное давление в пищеводе  
 EELV - End Expiratory Lung Volume - конечно-эспираторный объем легких  
 EtCO<sub>2</sub> - конечно-эспираторная концентрация углекислого газа  
 FiO<sub>2</sub> - инспираторная фракция кислорода  
 HU - единицы рентгенологической плотности (Хаунсфилда)  
 LIP - Lower Inflection Point - см.НТП  
 LIS - Lung Injury Score- шкала повреждения легких  
 PaO<sub>2</sub> - парциальное давление кислорода в артериальной крови  
 PEEP - Positive End-Expiratory Pressure- положительное конечно-эспираторное давление  
 PEEP<sub>tr</sub> - давление в трахее на уровне PEEP  
 P<sub>plat</sub> - давление инспираторной паузы (плато)  
 PS - Pressure Support - инспираторное давление поддержки  
 PSV - Pressure Support Ventilation -режим ИВЛ с поддержкой инспираторного давления  
 P<sub>tr</sub>, P<sub>tr</sub> PEEP, P<sub>tr</sub> plat -транспульмональное давление, P<sub>tr</sub> на уровне PEEP, P<sub>tr</sub> на уровне P<sub>plat</sub>  
 P<sub>tr</sub> trig - давление в трахее при триггировании вдоха  
 RecrVol - объем рекрутирования альвеол  
 RR - Respiratory Rate - частота дыхания  
 SOFA - Sequential Organ Failure Assessment - Шкала оценки тяжести состояния  
 UIP - Upper Inflection Point - см.ВТП  
 $\dot{V}CO_2$  или VCO<sub>2</sub> - объем выделяемого углекислого газа за минуту  
 V<sub>реер</sub> - объем PEEP-идуцированного открытия альвеол  
 V<sub>t</sub> - дыхательный объем  
 V<sub>t</sub>CO<sub>2</sub> - объем выделяемого углекислого газа за один выдох  
 WOB<sub>p</sub>, WOB<sub>v</sub> - Work Of Breathing - работа дыхания пациента, работа «дыхания» вентилятора  
 ZEEP - Zero End Expiratory Pressure - нулевой конечно-эспираторное давление