

УДК 616-036.882.-085.47
DOI: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75824

МАЛЬЦЕВА Л.А., МОСЕНЦЕВ Н.Ф., МИЩЕНКО Е.А., БОРЗОВА А.В., ПЕРЕДЕРИЙ М.Н.
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

НОВЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ РЕВИЗИРОВАННЫХ БЕРЛИНСКИХ ДЕФИНИЦИЙ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Резюме. В статье представлены обзор и анализ новых респираторных и гемодинамических стратегий ревидированных Берлинских дефиниций острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на основании исследований, опубликованных с 2011 года по настоящее время: переформулированного определения острого респираторного дистресс-синдрома; включения в диагностические критерии управления регрессированием неинвазивного суррогатного показателя SF; характеристик структурных изменений в легких при их механической вентиляции (МВЛ); введения термина «респираторные легкие»; критериев целесообразности включения тактики «респираторные легкие»; предикторов неудачи неинвазивной МВЛ; оценки рекрутабельности легких; утверждения, что ультрапротективная стратегия МВЛ с низкочастотным CO_2 улучшает клинические исходы при среднетяжелом ОРДС; корреляции между сроками интубации и процентом летальности; оценки эффективности консервативной и либеральной стратегии оксигенации; мультивариантного анализа взаимосвязи консервативного и либерального вариантов инфузионной терапии при ОРДС, начального центрального венозного давления и исхода заболевания; целесообразности использования при ОРДС и рефрактерном септическом шоке изолированной веновенозной или вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации и преимуществ VVA-модификации; описания шкалы Lung Injury Prediction Score; методов профилактики ОРДС у пациентов высокого риска.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, основные стратегии, ревидирование.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является клиническим синдромом, характеризующимся некардиогенным отеком легочной ткани с тяжелым нарушением газообмена и механики дыхания, соотношением вентиляции/перфузии в легких. Лечение основано на использовании инвазивной механической вентиляции легких (МВЛ) с низким дыхательным объемом (ДО), умеренными или высокими РЕЕР и FiO_2 для улучшения оксигенации и снижения работы дыхания [1].

По данным E. Festic et al. [2], диагностические критерии ОРДС включают острое начало, двусторонние легочные инфильтраты на Ro-граммах, отсутствие значительных дисфункций левого желудочка (давление заклинивания легочных капилляров < 18 мм рт.ст.) и отношение PaO_2/FiO_2 (P/F) ≤ 300 . Соотношение SpO_2/FiO_2 (S/F) определяли параллельно. Отношение SF/PF описано уравнением регрессии: $SF = 57 + 0,61 PF$ ($p < 0,001$). Отношения SF 181 и 235 соответствовали P/F 300 и 200. При SF 235 чувствительность составляла 57 % и специфичность — 100 %. Вывод: отношение S/F является надежным неинвазивным суррогатным показателем для выявления ОРДС с преимуществом в простоте и неинвазивности: $P/F = SF - 57 / 0,61$.

Ретроспективное когортное исследование [3] проведено у 260 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Общая летальность — 28 %. Низкое соотношение S/F < 164 связано с повышенной летальностью по сравнению с S/F > 236 ; отношение S/F коррелирует с P/F ($R = 0,48$; $p < 0,0001$).

Механическая вентиляция легких вызывает структурные изменения в легких: термин «респираторные легкие» подразумевает диффузные альвеолярные инфильтраты и гиалиновые мембраны, повышенную сосудистую проницаемость, легочный отек, что многие авторы определяют как вентиляториндуцированное легочное повреждение (Ventilator Induced Lung Injury — VILI) [4].

J.A. Lorente et al. [5] выполнили прижизненную биопсию легких у 101 больного с ОРДС. Диффузное

Адрес для переписки с авторами:
Мальцева Л.А.
E-mail: redact@i.ua

© Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Мищенко Е.А.,
Борзова А.В., Передерий М.Н., 2016
© «Медицина неотложных состояний», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

альвеолярное повреждение (ДАП) при ОРДС, выявленное в 56,4 % случаев, ассоциировалось с высокой летальностью. ДАП проявлялось повышенной альвеолокапиллярной проницаемостью и появлением гиалиновых мембран (ранних признаков фиброза).

В проспективном мультицентровом (20 отделений интенсивной терапии (ОИТ)) рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном R.M. Casmarek et al., установлено, что в первые 12–36 часов от начала ОРДС используется тактика открытых легких (Open Lung) с РЕЕР > 10 см вод.ст., дыхательным объемом 4–8 мл/кг, $FiO_2 \geq 0,5$, что улучшало оксигенацию без различий в летальности, количестве дней без МВЛ и частоте баротравмы: летальность до 60 суток — 29 % при Open Lung против 33 % в группе ARDS Network Protocol ($p = 0,18$) [6]. К. Okamoto установлена допустимая гипоксемия: PaO_2 — 60 мм рт.ст., SpO_2 — 90 % при $PaCO_2 \sim 49$ мм рт.ст., pH 7,25–7,35 [7]. Низкий индекс PaO_2/FiO_2 и шок ассоциируются, по мнению K. Chawla et al. [8], с неудачной неинвазивной вентиляцией легких (НВЛ) и высокой летальностью — 37,1 %. Предикторами неудач при НВЛ являются: низкое значение PaO_2/FiO_2 , шок, оценка по шкале APACHE II > 20 баллов. Неинвазивная МВЛ при ОРДС применяется только в случае легкого и среднетяжелого течения, при тяжелом ОРДС НВЛ лишь приводит к запоздалой интубации [9]. В этиологии гипоксической респираторной недостаточности 51,82 % занимает пневмония. НВЛ была невозможной у 51 % пациентов при $PaO_2/FiO_2 > 200$ мм рт.ст. [10].

Согласно данным K.N. Kangelaris et al. [11], в подгруппах больных с ОРДС с поздней интубацией летальность до 60 суток от момента заболевания выше (56 %) в сравнении с подгруппой с ранней интубацией — 36 % ($p < 0,03$) и подгруппой пациентов, не требующих интубации, — 26 % ($p = 0,002$). Поздняя интубация ассоциируется с увеличением частоты летальности. Берлинские определения ОРДС при 5 см вод.ст. позволяют лучше оценить рекрутальность легких [12].

V. Fanelli et al. [13] считают, что МВЛ с ДО 6 мл/кг идеальной массы тела поддерживает давление плато (Pplato) ниже 30 см вод.ст., не предотвращает риск VILI. В исследовании оценивали эффективность и безопасность стратегии вентиляции с очень низким ДО (ультрапротективный ДО — 3 мл/кг) и экстра-

корпоральным удалением CO_2 . Снижение ДО до 4 мл/кг и Pplato < 25 см вод.ст. с удалением CO_2 (ультрапротективная стратегия МВЛ) и низкопоточным удалением CO_2 улучшает клинические исходы при среднетяжелом ОРДС.

У 103 пациентов из четырех многопрофильных ОИТ, которым требовалась МВЛ более 24 часов, R. Panwar et al. [14] сравнивали две стратегии оксигенации: консервативную (или рестриктивную), с целевыми значениями SpO_2 88–92 % ($n = 52$), и либеральную, с целевым $SpO_2 \geq 96$ %. Результаты исследования поддерживают консервативную стратегию оксигенации у пациентов, получающих инвазивную МВЛ. Консервативная (рестриктивная) стратегия оксигенации (SpO_2 88–92 %) более безопасна, чем либеральная ($SpO_2 \geq 96$ %), так как вредные эффекты гипероксии и гипероксемии превышают риск допустимой гипоксемии [15].

Клинические вопросы в формате PICO представлены J. Claesson et al. [16]: P — релевантная популяция пациентов; I — интервенции; C — тщательный осмотр; O — значимый исход.

Мультицентровое контролируемое исследование J. Waechter et al. [17] включало ОИТ 24 госпиталей в 3 странах мира с анализом данных 28 849 пациентов; наиболее низкая летальность установлена у больных, в 1-й час получавших более 1 л жидкости, у которых вазоактивные агенты назначались в 1-й час терапии.

В исследовании Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT) консервативные протоколы инфузионной (FACTT Conservative), консервативной (FACTT Lite) и либеральной (FACTT Liberal) терапий отличались кумулятивным водным балансом (за 7 дней): $1,918 \pm 323,000$ мл — при режиме Lite; $1,36 \pm 491,00$ мл — Conservative и $6,992 \pm 502,000$ мл — Liberal ($p < 0,001$). Результаты сходны при терапии Lite и Conservative; летальность не отличалась во всех группах (24 % при Lite, 25 % при Conservative и Liberal, $p = 0,84$); продолжительность МВЛ больше в группе Liberal [18].

M.W. Sempler et al. [19] провели ретроспективный анализ мультицентрового рандомизированного исследования Fluid and Catheter Treatment Trial для сравнения консервативной и либеральной инфузионной терапии при ОРДС и определения роли центрального венозного давления (ЦВД) в страте-

Таблица 1. Ключевые рекомендации и качества доказательной базы

Рекомендации	Сила рекомендаций
1. Низкий ДО (5–8 мл/кг) и давление плато (Pplato < 31 см вод.ст.)	1. Строгие
2. Высокое РЕЕР (> 5 см вод.ст.)	2. Слабые
3. $FiO_2 \geq 0,8$	3. Нет рекомендаций
4. Неинвазивная МВЛ	4. Нет референтных данных
5. Положение лежа на животе	5. Слабые
6. Маневр раскрытия альвеол	6. Улучшает оксигенацию, повышает вероятность баротравмы, не снижает летальность
7. Высокочастотная МВЛ	7. Нет рекомендаций (строгие)

Таблица 2. Профилактика острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов высокого риска

Метод	Механизм действия	Комментарии
Витамин D	Снижение уровней IL-1, -2, -6; фактора некроза опухоли α	Большие дозы per os или в/в; поддержано в исследованиях II фазы
Витамин C	Уменьшение оксидативного стресса; снижение уровня NF- κ B; активности фибринолиза	В/в большие дозы; нет исследований II фазы
Азитромицин	Снижение воспаления, иммуномодуляция	То же
Колониестимулирующий фактор	Цитопротекция эндотелия	Клиническое исследование I уровня
Низкий ДО	Легочно-протективная стратегия	Поддержано в исследованиях II, III фазы
НВЛ	Антитромбоцитарная терапия, допустимая гиперкапния, ингаляции бета-агонистов, гепарина, рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы	То же

гии инфузионной терапии у 934 пациентов с МВЛ при ОРДС с изменением ЦВД (609 из них — без исходного шока). У больных с ЦВД > 8 мм вод.ст. летальность была одинаковой (18 и 18 %, $p = 0,928$) при консервативной и либеральной инфузионной терапии. В группе с ЦВД ≤ 8 мм вод.ст. летальность оказалась ниже при консервативной инфузионной терапии (17 против 36 %, $p = 0,005$). Мультивариантный анализ показал взаимосвязь между начальным ЦВД и влиянием типа инфузионной терапии на летальность ($p = 0,031$). Выводы: консервативная инфузионная терапия при ОРДС снижает летальность у пациентов с исходно низким ЦВД. В этой популяции применение внутривенной жидкости приводит к росту летальности.

По данным С. Mikacenic et al. [20], увеличение содержания циркулирующего и альвеолярного интерлейкина-17А (IL-17A) ассоциируется с повышением уровня альвеолярных нейтрофилов, альвеолярной проницаемости, частоты органной дисфункции при ОРДС.

Реактивация цитомегаловируса часто наблюдается при ОРДС и является причиной роста летальности. Из 399 пациентов с ОРДС у 68 % серопозитивные результаты на ЦМВ; реактивация вируса наблюдалась у 27 % из них [21].

J.J. Hye et al. [22] считают, что при ОРДС и рефрактерном септическом шоке изолированная вено-венозная или вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЕСМО) ведет к неадекватной тканевой перфузии, особенно коронарного и церебрального кровотока. VVA-модификация является альтернативой в лечении ОРДС при рефрактерном шоке. Экстракорпоральная мембранная оксигенация начала исследоваться с 1950-х годов в кардиохирургии; вено-венозная ЕСМО — при тяжелой ОДН во время пандемии H1N1 в 2009 году; при тяжелом ОРДС с рефрактерной гипоксемией выживаемость пациентов в специальных центрах респираторной терапии составляла 79 %. Доказательств в пользу использования ЕСМО в будущем при рефрактерной гипоксемии недостаточно [23].

Согласно исследованиям K.G. Brower et al. [24], шкала оценки степени тяжести повреждения легких (Lung Injury Prediction Score, LIPS) включает: злоупотребление алкоголем, ожирение, химиотерапию, гипоальбуминемию, ЧДД > 30 в 1 мин, $SpO_2 < 95$ %, $FiO_2 > 35$ %, $pH \leq 7,35$ и диабет. Оценка по шкале LIPS > 4 баллов позволяет выявлять пациентов с риском развития ОРДС (чувствительность — 69 %, специфичность — 78 %). Авторами предложены методы профилактики ОРДС у пациентов высокого риска (табл. 2).

Список литературы

1. Chiumello D., Coppola S. Nonintubated Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Watchful Evaluation // *Journal Critical Care Med.* — 2016. — Vol. 44, iss. 1. — P. 246-247.
2. Festic E., Bansal V., Kor D.J., Cajic O., Illness USC Injury Trials Group, Lung Injury Prevention Study 1 (2015). SpO_2/FiO_2 Ratio on hospital Admission is an Indicator of Early Acute Respiratory Distress Syndrome Development Among Patients at Risk // *J. Intensive Care Med.* — 2015. — Vol. 30. — P. 209-216.
3. Serpa Neto A., Cardoso S.O., Ong D.S., Esposito D.C. et al. The use of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio for risk stratification of patients with severe sepsis and septic shock // *Journal of Critical Care.* — 2013. — Vol. 18. — P. 681-686.
4. Slutsky A.S., Ranieri V.M. Ventilator-Induced Lung Injury // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 2126-2136.
5. Lorente J.A. et al. Acute respiratory distress syndrome: does histology matter? // *Crit. Care.* — 2015. — № 19. — P. 337.
6. Kacmarek R.M., Villar J., Sulemanji D., Montiel R. et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial // *Journal of Critical Care Med.* — 2015. — Vol. 44, iss. 1. — P. 32-42.
7. Okamoto K. Permissive hypoxemia: another strategy // *Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine.* — 2016. — Vol. 23, № 2. — P. 113-116.
8. Chawla R., Mansuriya J., Modi N., Pandey A. et al. Acute respiratory distress syndrome: Predictor of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice // *Journal of Critical Care.* — 2016. — Vol. 31, iss. 1. — P. 26-30.
9. Sehgal J.S., Dhooria S., Agarwal R., Chaudhry D. Noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome: A long way ahead // *Journal of Critical Care Med.* — 2016. — Vol. 20, iss. 2. — P. 129-130.
10. Guillaume C. et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume // *Journal of Critical Care Med.* — 2016. — Vol. 20, iss. 2. — P. 282-290.

11. Kangelaris K.N., Ware L.B., Wang Ch.J., Janz D.K. et al. Timing of Intubation and Clinical Outcomes in Adults with Acute respiratory Distress Syndrome // *Journal of Critical Care Med.* — 2016. — Vol. 44, iss. 1. — P. 120-129.
12. Caironi P., Carlesso E., Cressoni M., Chiumello D. et al. Lung Recruitability is Better Estimated according to the Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome at Standard 5 cm H₂O rather Than Higher Positive End-Expiratory pressure. Retrospective Cohort Study // *Journal of Critical Care Med.* — Vol. 43, iss. 4. — P. 781-790.
13. Fanelli V., Ranieri M.V., Mancebo J., Moerer O. et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care* — 2016. — Vol. 20. — P. 36.
14. Panwar R., Hardil M., Bellomo R., Barrof L. et al. Conservative versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial // *Am. J. of Resp. and Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 193, № 1. — P. 43-51.
15. Pannu S.R., Dziadzko M.A., Gajic O. How Much Oxygen? Oxygen Titration Goals during Mechanical Ventilation // *Am. J. of Resp. and Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 193, № 1. — P. 4-5.
16. Claesson J., Freundlich M., Gunnarsson J., Laake J.H. et al. Scandinavian clinical practice guideline on mechanical ventilation in adults with the acute respiratory distress syndrome // *Acta Anaesthetologica Scandinavica*. — 2015. — Vol. 59, iss. 3. — P. 286-297.
17. Waechter J., Kumar A., Lapinsky S.E., Marshall J. et al. Interaction Between Fluid and Vasoactive Agents on Mortality in Septic shock. A Multicenter, Observational Study // *Journal of Critical Care Med.* — 2014. — Vol. 42, iss. 10. — P. 2158-2168.
18. Grissom C.K., Hirshberg E.L., Dickerson J.B., Brown S.M. et al. Fluid Management with a Simplified Conservative Protocol for the acute Respiratory Distress Syndrome // *Journal of Crit. Care Med.* — 2015. — Vol. 43, iss. 2. — P. 288-295.
19. Semler M.W., Wheeler A.P., Thompson R.T., Bernard G.R. et al. Impact of Initial Central Venous Pressure on outcomes of conservative Versus Liberal Fluid Management in Acute Respiratory Distress Syndrome // *Journal of Critical Care Med.* — 2016. — Vol. 44, iss. 4. — P. 782-789.
20. Mikacenic C., Hansen E., Radell F., Gharib S.A. et al. Interleukin-17A is Associated with Alveolar Inflammation and Poor outcomes on Acute Respiratory Distress Syndrome // *Journal of Critical Care Med.* — 2016. — Vol. 44, iss. 3. — P. 496-502.
21. Ongl D.S., Spitiy C., Kllin F.M. et al. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome // *Intensive Care Med.* — 2016. — Vol. 42, iss. 3. — P. 333-341.
22. Hye J.J., Doosoo J., Tun S.K., Woo H.Ch. et al. Veno-venous arterial extracorporeal membrane oxygenation treatment in patients with several acute respiratory distress syndrome and septic shock // *Crit. Care*. — 2016. — Vol. 20. — P. 28.
23. Mosier J.M., Kelsey M. et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department in the emergency department: history, current applications, and future directions // *Crit. Care*. — 2015. — № 19. — P. 431.
24. Brower R.G., Antonelli M. What's new in ARDS: can we prevent it? // *Intensive Care Med.* — 2016; DOI: 10.1007/s00134-016-4280-0.

Получено 03.02.16 ■

Мальцева Л.О., Мосенцев М.Ф., Міщенко О.А., Борзова А.В., Передерій М.М.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

НОВІ РЕСПІРАТОРНІ ТА ГЕМОДИНАМІЧНІ СТРАТЕГІЇ РЕВІЗОВАНИХ БЕРЛІНСЬКИХ ДЕФІНІЦІЙ ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ

Резюме. У статті надано огляд і аналіз нових респіраторних та гемодинамічних стратегій ревізованих Берлінських дефініцій гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) на підставі досліджень, опублікованих з 2011 року до тепер: переформульованого визначення гострого респіраторного дистрес-синдрому; включення в діагностичні критерії управління регресуванням неінвазивного сурогатного показника SF; характеристик структурних змін у легенях при їх механічній вентиляції (МВЛ); введення терміна «респіраторні легені»; критеріїв доцільності включення тактики «респіраторні легені»; предикторів невдачі неінвазивної МВЛ; оцінки рекрутабельності легень; твердження, що ультрапротективна стратегія МВЛ із низькопоточним CO₂ покращує клінічні результати при

середньотяжкому ГРДС; кореляції між термінами інтубації і відсотком летальності; оцінки ефективності консервативної та ліберальної стратегії оксигенації; мультиваріантного аналізу взаємозв'язку консервативного і ліберального варіантів інфузійної терапії при ГРДС, початкового центрального венозного тиску і результату захворювання; доцільності використання при ГРДС і рефрактерному септичному шоці ізольованої вено-венозної або вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації і визначення переваги VVA-модифікації; описання шкали Lung Injury Prediction Score; методів профілактики ГРДС у пацієнтів високого ризику.

Ключові слова: гострий респіраторний дистрес-синдром, основні стратегії, ревізування.

Maltseva L.O., Mosentsev M.F., Mishchenko O.A., Borzova A.V., Perederii M.M.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro, Ukraine

NEW RESPIRATORY AND HEMODYNAMIC STRATEGIES OF THE REVISED BERLIN DEFINITIONS OF THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Summary. This article presents an overview and analysis of the new respiratory and hemodynamic strategies of the revised Berlin definitions of the acute respiratory distress syndrome (ARDS) on the basis of the researches published from 2011 to present: re-structured definition of acute respiratory distress syndrome; inclusion in the diagnostic criteria for the management of regression of noninvasive surrogate SF indicator; characteristics of the structural changes in the lungs in mechanical ventilation (MV); the introduction of the term «respiratory lungs»; criteria of the feasibility of including «respiratory lungs» tactics; predictors of noninvasive MV failure; assessment of the lung recruitability; statement that ultraprotective strategy for MV with low-flow CO₂ improves clinical outcomes in pa-

tients with moderate ARDS; the correlation between the time of intubation and the percentage of mortality; evaluating the effectiveness of conservative and liberal oxygenation strategy; multivariate analysis of the relationship of conservative and liberal versions of infusion therapy for ARDS, the initial central venous pressure and disease outcome; feasibility of using isolated veno-venous or veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in ARDS and refractory septic shock, and determining the advantages of VVA-modification; description of Lung Injury Prediction Score; methods of ARDS prevention in high risk patients.

Key words: acute respiratory distress syndrome, basic strategies, revision.