© Петренко О. В., Законь К. М., Дударенко В. Б., 2010

УДК: 616.61: 616.24] - 001

О. В. ПЕТРЕНКО, К. М. ЗАКОНЬ, В. Б. ДУДАРЕНКО
ПОЄДНАНЕ ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК ТА ЛЕГЕНЬ

O. V. PETRENKO, K. M. ZAKON, V. B. DUDARENKO
COMBINED ACUTE LUNG AND RENAL INJURY

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Ключові слова: *гостре пошкодження нирок, гостре пошкодження легень, гострий респіраторний дистрес синдром, штучна вентиляція легень, екстракорпоральна мембранна оксигенація.*

Резюме. *В статье рассмотрены базовые принципы взаимосвязи между острым повреждением почек и легких, их патофизиологические механизмы возникновения и взаимного влияния. Рассмотрены результаты последних исследований, относительно терапии острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) – протекторные методы искусственной вентиляции легких (ИВЛ), экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), фармакотерапия, диализная почечно-заместительная терапия (ДПЗТ) и их влияние на функцию почек.*

Summary. *This is a review of the basic interaction principles between acute lung injury (ALI) and acute kidney injury (AKI), pathophysiology of their development and bidirectional interplaying. We inspect the results of recent trials, which have investigated methods of treatment acute respiratory dystress syndrome (ARDS) – protective mechanical ventilation, extracorporeal membrane oxygenation, pharmacological therapy, dialysis renal replacement therapy and their influence on renal function.*

Вступ. На теперішній час термін гостра ниркова недостатність (ГНН) еволюціонував в поняття гостре пошкодження нирок (ГПН), оскільки наявність більше 30 визначень ГНН робила неможливим порівняльний аналіз досліджень, присвячених цій проблемі. Визначення ГПН та стадій його тяжкості сформульована групою експертів з якості гострого діалізу (Acute Dialysis Quality Initiative) та отримала назву RIFLE. За стадіями тяжкості ГПН розділена на: R – risk (ризик виникнення ГПН), I – injury (пошкодження нирок), F – failure (ниркова недостатність), L – loss (втрата функції нирок), E – end stage kidney disease (термінальна стадія захворювання нирок) [1, 8, 32].

ГПН – це раптове зниження клубочкової фільтрації, яке призводить до підвищення концентрації кінцевих продуктів обміну білку (креатиніну, сечовини) та може супроводжуватись зменшенням хвилинного діурезу [1].

В разі поєднання ГПН та гострого пошкодження легень (ГПЛ) чи гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС) смертність досягає 80% [31, 32].

Дослідження останніх років присвячені застосуванню протекторних методик штучної вентиляції легень (ШВЛ), продемонстрували значну роль медіаторів запалення та специфічного ШВЛ-індукованого пошкодження легень як тригерів ГПН та взаємообтяжуючий вплив цих патологій [20].

Законь Костянтин Миколайович
Тел. (044) 5048375;
e-mail: Kostya <knz@online.ua>

Гостре пошкодження легень

Починаючи з 1967 року, коли Ashbaugh та співав. вперше описали респіраторний дистрес синдром у дорослих, ця патологія стала предметом багатьох досліджень. Згодом виявилось, що подібна картина захворювання спостерігається також і у дітей, тому термін змінили на гострий респіраторний дистрес синдром [41]. Сьогодні для визначення ГРДС користуються дефініцією, що була запропонована American European Consensus Conference [4, 41] (табл. 1).

Розрахунок співвідношення PaO_2/FiO_2 – простий спосіб розрахунку показника, котрий добре корелює із змінами фракції шунта (Q_s/Q_t). Цей зв'язок виглядає наступним чином: при PaO_2/FiO_2 більше 200 – фракція шунта < 20%, при значенні PaO_2/FiO_2 < 200 - Q_s/Q_t становить > 20% [23]. Однак, співвідношення PaO_2/FiO_2 не дає повної уяви щодо адекватності газообміну та постачання тканин киснем, тому для клінічної оцінки і визначення лікувальної тактики застосовують додаткові показники: доставка, споживання та ступінь утилізації кисню крові ($КУО_2$), альвеолярно-артеріальна різниця за киснем (градієнт A-a PO_2), співвідношення a/A PO_2 [23] (табл. 2).

Таблиця 1

Три найбільш розповсюджені визначення ГРДС

Виражена задишка, тахіпное, рефрактерний до оксигенотерапії ціаноз, низький комплаенс дихальної системи*, дифузні альвеолярні інфільтрати на рентгенограмі органів грудної клітки (ОГК), ателектази; Геморагії, набряк легень, гіалінові мембрани при аутопсії	Ashbaugh та співав., 1967 [3]
4-х бальна система оцінки, що включає в себе: оксигенацію, рівень підвищеного тиску в кінці видоху (ПТКВ), комплаенс, ступінь інтенсивності інфільтратів на рентгенограмі ОГК	Murray та співав., 1988 [29]
Тріада, що включає оцінку рентгенограми ОГК, ступеня оксигенації та виключення наявності кардіологічної патології: Гострий початок, білатеральні інфільтрати на рентгенограмі; тиск в легеневій артерії ≤19мм рт.ст. або відсутнє підвищення тиску в лівому передсерді; Гостре пошкодження легень діагностується при $PaO_2/FiO_2 \leq 300$, а ГРДС - $PaO_2/FiO_2 \leq 200$**	Bernard та співав., 1994 (American European Consensus Conference Definition) [4]

*Комплаенс – обчислюється за формулою: К=ДО/(ПТВ-ПТКВ) і в нормі становить ≥80 мл/см вод.ст., де ДО – дихальний об'єм, ПТВ – піковий тиск на вдиху, ПТКВ – позитивний тиск в кінці видиху [26],

** PaO2- парціальний тиск кисню в артеріальній крові, FiO2- фракція кисню в повітряній суміші, що вдихається.

Таблиця 2

Показник	Пояснення	Формула	Нормальні значення
Вміст кисню в артеріальній крові (C_aO_2)	Сумарна кількість кисню у вільному стані та зв'язаному із гемоглобіном. Визначають із врахуванням рівня гемоглобіну (Hb), насичення гемоглобіну киснем (S_aO_2) та парціального тиску кисню (P_aO_2).	$C_aO_2 = (1,3 \times Hb \times S_aO_2) + (0,003 \times P_aO_2)$, визначається у об'ємних відсотках.	Внесок P_aO_2 у вміст кисню крові незначний, тому другою половиною рівняння можна знехтувати. Нормальні значення коливаються у межах 15,0-21,0 об'ємних відсотків.
Доставка кисню (DO_2)	Швидкість транспорту кисню артеріальною кров'ю, яка залежить від величини серцевого викиду (СВ) і вмісту кисню в артеріальній крові.	$DO_2 = CB \times C_aO_2 = CB \times (1,3 \times Hb \times S_aO_2) \times 10$, де 10 – це фактор перетворення об'ємних відсотків в мл/с.	Нормальна величина DO_2 коливається в межах 520 – 720 мл/хв×м^2.
Споживання кисню (VO_2)	Кількість кисню, яка споживається тканинами.	$VO_2 = CB \times (C_aO_2 - C_vO_2) = CB \times (13 \times Hb) \times (S_aO_2 - S_vO_2)$.	Нормальне значення VO_2 коливається у межах 110-160 мл/хв×м^2.
Градієнт А-а PO_2	Різниця між тиском кисню у альвеолярному газі та в артеріальній крові.	Відмічено збільшення градієнту А-а PO_2 на 5-7 мм рт.ст. на кожні 10% збільшення FiO_2.	У здорових людей при диханні кімнатним повітрям і нормальному атмосферному тиску нормальна його величина становить 10-20 мм рт.ст., при FiO_2=1,0 нормальна величина його буде становити 60-70 мм рт.ст. Нормальне значення градієнту А-а PO_2 свідчить про відсутність патології легень, тоді як підвищене – про порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення.
Відношення А/а PO_2	Співвідношення тиску кисню у альвеолярному газі до тиску кисню в артеріальній крові.	Розраховується наступним чином: А/а PO_2 = 1 – (А-а PO_2/P_aO_2).	При FiO_2 = 0,21 нормальні значення А/а PO_2 коливаються 0,74-0,77, при FiO_2 = 1,0 – А/а PO_2 у межах 0,80-0,82.
Коеффіцієнт утилізації кисню ($КУО_2$)	Це та частина кисню, що поглинається тканинами з капілярного русла. Визначається як відношення споживання кисню до його доставки.	$КУО_2 = VO_2/DO_2$ x 100.	В нормі $КУО_2$ = 130/540 x 100= 24%. У стані спокою $КУО_2$ = 22-32%, під час важкої фізичної праці може підвищуватись до 60-80%.

Також виділяють ШВЛ-індуковане пошкодження легень та ШВЛ-асоційоване пошкодження легень. Їх визначення були затверджені на конференції з інтенсивної терапії в Торонто (1998 рік).

ШВЛ-індуковане пошкодження легень (Ventilator-induced lung injury - VILI) - це гостре пошкодження легень, обумовлене безпосереднім впливом ШВЛ при моделюванні на тваринах [38].

ШВЛ-асоційоване пошкодження легень (Ventilator-associated lung injury -VALI) - це пошкодження легень, подібне ГРДС і трапляється у пацієнтів яким проводиться ШВЛ. VALI може бути обумовлене патологією, що існувала раніше, та бути прихованим або носити явний характер. Наприклад, розвинутись унаслідок баротравми (діагностується наявністю екстраальвеолярного повітря на рентгенограмі ОГК). На відміну від VILI, не можна з впевненістю стверджувати, що VALI пов'язано лише з ШВЛ. Механізми VALI більш складні, швидше за все, для їх запуску потрібно декілька повторних механічних пошкоджень, тоді як баротравма може виникнути від єдиного перероздування легень [38].

Високий ризик VALI у хворих з ГРДС/ГПЛ обумовлений тим, що рівень пневматизації легень за таких умов неоднорідний; у певних ділянках переважають процеси ущільнення тканини та легеневого набряку, які різко зменшують інтенсивність газообміну в них. Ці бідні на повітря частини легені збільшують фракцію шунта та зменшують ступінь оксигенації. Цікавим є феномен «залучення/не залучення» легеневої тканини у дихальний процес, коли альвеоли колабують під час видиху і погано розправляються на вдиху. Хоча не всі автори підтримують гіпотезу незалучення легеневої тканини, її прихильники найбільшу увагу звертають на те, що повторні цикли «колабування-відкриття» збільшують пошкодження легень через підвищене механічне навантаження та індукцію синтезу запальних медіаторів [36, 37].

Патофізіологічні взаємозв'язки ГПН та ГПЛ

Існує багато механізмів, що призводять до пошкодженя легеневої тканини у пацієнтів з хворобами нирок (ренопульмональний синдром). Один з них – це легенева гіпертензія. Тяжка легенева гіпертензія може спостерігатися при перевантаженні рідиною, діастолічній дисфункції лівого шлуночка, при різкому підвищенні системного судинного опору. Виражене підвищення тиску в легеневих капілярах може пошкодити фільтраційний бар'єр. Але навіть за відсутності пошкодження чи розшарування капілярів, що спричинюється безпосередньою дією тиску, легенева гіпертензія може призвести до підвищення фільтрації рідини крізь альвеоло-капілярний бар'єр, разом з якою може також фільтруватись білок. Потрапляння білку в альвеолярний простір призводить до інактивації сурфактанту і, як наслідок, виникає порушення легеневої механіки та кліренсу альвеолярної рідини. Таким чином, порушення функції сурфактанту, інтерстиціального набряку, наповнення рідиною альвеолярного повітряного простору значно зменшує газообмін, посилюючи диспное та гіпоксію у пацієнтів, які дихають самостійно. Щодо пацієнтів на ШВЛ, вищеперераховані зміни можуть обумовити розвиток ШВЛ-ассоційованого пошкодження легень (VALI) [37].

Останні експериментальні роботи продемонстрували підвищення проникності легенево-капілярного бар'єру при ГПН в тому числі для білку, а також зниження активності ряду мембранних каналів – епітеліальних натрієвих каналів (ENaC), аквапорину-1 (AQ1), які в свою чергу, збільшують чутливість до ішемічно-реперфузійного пошкодження та ймовірність VALI [20].

Відомо, що запальна відповідь та цитокіновий каскад, що супроводжує перебіг ГПН, відіграє суттєву роль в розвитку ГПЛ. Rabb та співав. дослідили механізми взаємозв'язку ГПН та ГПЛ. Використовуючі експериментальні моделі, вони продемонстрували, що ішемічне ГПН асоціюється зі зміною антигенної експресії легеневої тканини. Двобічне ішемічне ГПН знижує кількість представлених в легенях специфічних транспортних протеїнів: ENaC, Na/K АТФ-ази, аквапорину-5. Необхідно відмітити, що однобічне ішемічне пошкодження не веде до зміни кількості цих протеїнів. Таким чином, підвищення проникності альвеоло-капілярного бар'єру обумовлене системними ефектами ГПН, а не речовинами, що потрапляють до кровотоку після реперфузії [28, 30].

Іммуноопосередковане пошкодження нирок може також викликати ураження легень. Прикладом цього є синдром Гудпасчера, коли імунологічний вплив на NC-1 домен колагену IV типу призводить до пошкодження обох органів. Так само в обох органах можуть пошкоджуватись стінки капілярів при ANCA-васкуліті, при системному червоному вовчакові (СЧВ), кріоглобулінемії, антифосфоліпідному синдромі [20].

Ймовірно, певну роль у розвитку ГПН та ГПЛ відіграє оксид азоту, проте механізми його впливу ще недостатньо вивчені. При важкому ГПН відмічено збільшення його продукції, що підвищує ризик пероксинітрит-індукованого легеневого пошкодження. Крім того, Choi та співав. на моделі ШВЛ-асоційованого пошкодження легень встановили збільшення утворення синтетази окиду азоту (NOS) як в легенях, так і в нирках [20, 28].

Відомо, що при ШВЛ підвищується внутрішньогрудний тиск, знижується венозне повернення до серця (переднавантаження), що, в свою

чергу, призводить до зниження серцевого викиду. Це може обумовити розвиток гіпотензії та шоку, що іноді трапляється після інтубації, коли починають штучну вентиляцію. Підвищення внутрішньогрудного тиску корелює із зниженням плазмотоку в нирках, ШКФ та виділенням сечі під час ШВЛ [20, 28]. Внаслідок вентиляції можуть стискатись структури межистіння та судини легень, що призводить до підвищення післянавантаження на правий шлуночок. Це також призводить до зниження серцевого викиду та зменшення перфузії нирок [20]. Однак, зниження серцевого викиду та перфузії нирок повністю не пояснює механізми виникнення олігурії та ниркової дисфункції, що виникає внаслідок ШВЛ.

Серед інших механізмів розвитку цього синдрому розглядаються зміни у нейрогуморальних системах регуляції – симпатичній, ренін-ангіотензиновій, продукції антидіуретичного гормону (АДГ) та у регуляції вивільнення передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП). Відомо, що ШВЛ призводить до підвищення тонусу сипатичної нервової системи, вторинної активації ренін-ангіотензинової системи з продукцією вазоактивних речовин і, як наслідок, до зменшення ниркового кровотоку, ШКФ, діурезу. В свою чергу, зменшення кровотоку веде до підвищення продукції альдостерону та до затримки натрію та рідини [17, 20, 28].

Штучна вентиляція легень

Починаючи з 60-х років тактика ведення хворих з ГРДС суттєво змінилась, спираючись на останні розробки ШВЛ-стратегій в даній клінічній групі. Шлях її становлення [41] підсумований в табл. 3.

Таблиця 3

Історія дослідження альтернативних ШВЛ-стратегій, що застосовуються при лікуванні ГПЛ та ГРДС

Тактика ШВЛ	Тип дослідження (к-ть пацієнтів)	Результати	Дослідники та рік дослідження
Високі рівні ПТКВ	Оглядове (28)	Велика частота пневмотораксу	Kirby та співав., 1975
Високочастотна поточна ШВЛ	Одноцентрове, 3 фаза (309)	Немає переваг	Carlon та співав., 1983
Профілактичне ПТКВ (8 см вод.ст.)	Одноцентрове, 3 фаза (92)	Немає переваг у пацієнтів з ризиком ГРДС	Pepe та співав., 1984
Вентиляція з контролем по тиску (Pressure controlled inverse ratio ventilation, PCIRV)	Оглядове (9)	Непереконливі результати, потребує подальшого вивчення	Lessard та співав., 1994
Рідинна ШВЛ	Оглядове (10)	Можливо безпечна, потребує подальшого вивчення	Hirschl та співав., 1996
Високочастотна осциляторна вентиляція (ВЧОВ)	Оглядове (17)	Можливо безпечна, потребує подальшого вивчення	Fort та співав., 1997
Пронована позиція під час ШВЛ	Оглядове (13)	Непереконливі результати, потребує подальшого вивчення	Mure та співав., 1997
Пронована позиція під час ШВЛ	Оглядове (39)	Непереконливі результати, потребує подальшого вивчення	Nakos та співав., 2000
Методика «відкритої легені»	Одноцентрове, 3 фаза (53)	Зниження 28-денної летальності, проте не госпітальної смертності	Amato та співав., 1998
Малі дихальні об'єми	Одноцентрове, не рандомізоване (50)	Було відмічено зниження смертності до 16% з 39,6% (p=0.001)	Hickling та співав., 1990 [15]
Малі дихальні об'єми	3 фаза (120)	Немає переваги у пацієнтів з ризиком ГРДС	Stewart та співав., 1998 [36]
Малі дихальні об'єми	3 фаза (116)	Немає переваги	Brochard та співав., 1998 [6]
Малі дихальні об'єми	3 фаза (861)	Зниження летальності на 22% (в порівнянні із звичайними ДО)	ARDS Network, 2000 [37]

Для покращення оксигенації найбільш часто застосовують позитивний тиск в кінці видиху (ПТКВ). Проте, складно визначити, який саме рівень ПТКВ потрібен, щоб залучити до акту дихання неареовані ділянки легеневої тканини та не викликати при цьому її перерозтягнення.

The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network провів велике рандомізоване дослідження ізольованого впливу високого ПТКВ, відоме як ALVEOLI trial (Assessment of Low tidal Volume and Elevated End-Expiratory Pressure To Obviate Lung Injury). Всім пацієнтам проводилось ШВЛ з ДО 6 мл/кг ідеальної маси тіла та розділили на дві групи: високого ПТКВ (12-24 см вод.ст.) та низького (5-24 см вод.ст.). Середнє ПТКВ на 1 добу склало 14,7 ± 3,5 проти 8,9 ± 3,5 см вод.ст., ретроспективно; на 3 добу – 12,9 ± 4,5 проти 8,5 ± 3,7 см вод.ст., ретроспективно; на 7 добу - 12,9 ± 4,0 проти 8,4 ± 4,3 см вод.ст., ретроспективно). Група пацієнтів, що отримувала ШВЛ з високим ПТКВ показала вищі показники оксигенації (оцінювалось за PaO2/FiO2 співвідношенням), ніж пацієнти, що отримували ШВЛ з малим ПТКВ. Однак внутрішньогоспітальна летальність та тривалість недостатності інших систем та органів, крім дихальної, були однакові в обох групах [10, 14].

Для вибору оптимального ПТКВ деякі експерти радять проводити запис в реальному часі кривої тиск-об'єм у конкретного пацієнта, що, нажаль, не завжди доступно через необхідність додаткового обладнання. В нових апаратах для штучної вентиляції є монітор, і, за певного програмування, вони здатні обчислити та показати дану криву. Криву тиск-об'єм можна скласти і власноруч, це допоможе у визначенні потрібного рівня ПТКВ, хоча і не так ефективно, як комп'ютерний метод розрахунку.

Крива залежності тиск-об'єм має два окремимі вигини (рис. 1), що називаються точками перелому. Рівень над нижнім вигином кривої вважається тим, що утримує альвеоли відкритими на кінці видиху і попереджує пошкодження, він також дозволяє залучити в процес дихання більше ділянок легеневої тканини. В загальному вигляді – найнижчий вигин кривої показує рівень обов'язкового ПТКВ, який дозволяє уникнути колапсу альвеол, а тиск вище від верхнього вигину кривої сигналізує про перерозтягнення легеневої тканини. Проте це поняття дуже спрощене, співвідношення між формою кривої та процесами, що відбуваються в альвеолах, визначається багатьма факторами. Ці фактори на даний момент активно досліджуються та дискутуються [14, 36].

Albaiceta та співав. в своєму дослідженні вивчали ефекти двох рівнів ПТКВ: перший - на 2 см вод.ст. вище нижньої точки перелому на кривій вдиху (15 ± 3 см вод.ст.), другий – відповідав максимальній точці кривої видоху (23,5 ± 4 см вод.ст.). ПТКВ, що відповідав максимальній точці кривої видоху, покращував оксигенацію, збільшував об'єм добре аерованих ділянок легень, призводив до більшої стабільності альвеол та також підвищував PaCO2 і тиск у повітроносних шляхах, тобто виявив як переваги, так і недоліки його застосування [43].

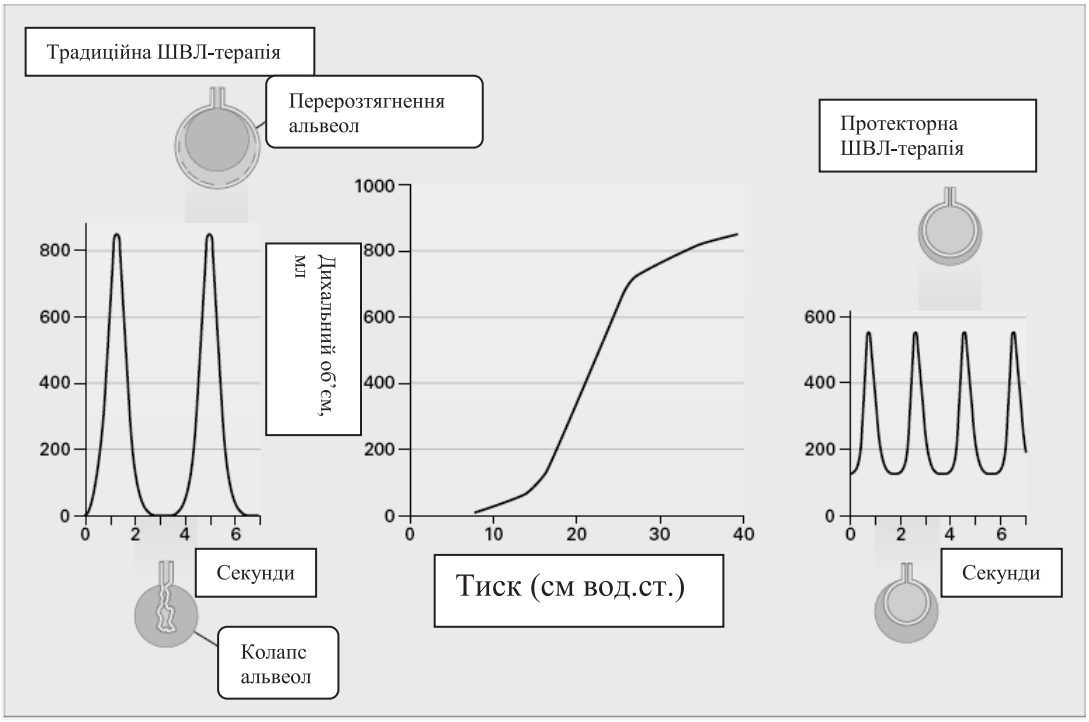

Рис. 1. Дихальна крива залежності тиск-об'єм та ефекти традиційної та протекторної методик ШВЛ у пацієнта вагою 70 кг з ГРДС [39]

Нижня та верхня точки перелому кривої тиск-об'єм на вдиху (центральна частина) – 14 та 26 см вод.ст. відповідно. У випадку традиційної ШВЛ терапії з ДО 12 мл/кг маси тіла та ПТКВ на рівні 0 (ліва частина малюнка) під кінець видиху виникає колапс альвеол. При протекторній методиці з ДО 6 мл/кг (права частина малюнка) ПТКВ залишається нижче верхньої точки перелому, а збільшення ПТКВ на 2 см вод. ст. від нижньої точки перелому може попередити колапс альвеол на кінці видиху.

В разі, якщо немає можливості обчислити графік залежності тиск-об'єм, встановлюється мінімальний ПТКВ, який поступово збільшують у комбінації із збільшенням FiO_2 з метою отримання адекватної оксигенації (PaO_2 = 55-80 мм рт.ст., SaO_2 = 88-95%) [26]. Традиційно у хворих з ГПЛ/ГРДС застосовують ПТКВ 5 – 12 см вод.ст., у клінічних дослідженнях застосування більшого ПТКВ не показало кращих результатів [14].

Поки що єдиним методом, що довів свою ефективність і показав значиме зниження летальності при ГПЛ/ГРДС, є застосування малих дихальних об'ємів (ДО).

Ера зацікавленості стратегією малих дихальних об'ємів почалася із оглядового дослідження Hickling та співав., коли було зареєстровано значне зниження смертності у пацієнтів з ГРДС в разі зменшення ДО [10, 15].

Два дослідження, проведені в Канаді та Європі не показали переваги малих ДО на відміну від NIH Acute Respiratory Distress Syndrome Network дослідження. Це пояснюється тим, що дослідження NIH включало найбільшу кількість пацієнтів, мало найменший ДО (6 мл/кг ідеальної маси тіла) і в ньому використовували протокол щодо корекції ацидозу та гіперкапнії [37, 41].

Підсумовуючи дані останніх досліджень Міжнародний консенсус з інтенсивної терапії присвячений питанням VALI при ГРДС дійшов наступних висновків:

– Використання великих ДО (12 мл/кг ідеальної ваги тіла) призводить до підвищення транспульмонарного тиску (тиск у повітроносних шляхах під час паузи в кінці вдиху мінус тиск у плевральній порожнині) та тиску плато більше ніж 30-35 см вод.ст., що несе ризик баротравми і смерті.
– Необхідно дотримуватись стратегії зменшення ДО (до 6 мл/кг ідеальної ваги тіла і менше), якщо це потрібно для утримання тиску плато в дихальних шляхах менше ніж 30 см вод.ст. Дана терапія показала кращі результати.
– Підвищення ПТКВ дозоване на основі кривої тиск-об'єм може запобігти виникненню VALI. Рекомендують використовувати ПТКВ вище на 2 см вод.ст. від нижньої точки перелому кривої вдоху. Проте ці дані потребують подальшого дослідження, і, поки що, не впроваджені для повсякденного використання [39, 43].

Отже, пацієнтам з ГРДС рекомендована ШВЛ-терапія з використання малих ДО, що дозволяє зменшити тиск в дихальних шляхах і уникнути перерозтягнення легеневої тканини; такі стратегії ШВЛ почали називати протекторними в зв'язку із зниженням ризику виникнення баротравми і зменшенням показників смертності. Всі інші альтернативні методи ШВЛ (рідинна ШВЛ, пронована позиція, ВЧОВ, неінвазивна ШВЛ) потребують подальшого вивчення, оскільки дані вже проведених досліджень не показали суттєвих переваг лікування або позитивний результат був непереконливий [20, 39, 41].

Оцінюючи вплив протекторних методик ШВЛ на ГПН, Ranieri та співав. в РКД з включенням 44 пацієнтів з ГРДС показав, що при вентиляції з малими ДО та вищим ПТКВ інтенсивність системної та місцевої запальної відповіді менша (вимірювались як сироваткові, так і бронхоальвеолярні рівні фактору некрозу пухлин α, інтерлейкінів 6 та 8), ніж при стандартних режимах. Крім того, вони встановили, що використання протекторних методик призвело до зменшення кількості пацієнтів зі СПОН, і значно знизило частоту розвитку ГПН ($P = 0.04$) [20].

Отже, з метою профілактики розвитку VALI та ГПН у всіх пацієнтів з ГПЛ/ГРДС ШВЛ повинна проводитись з використанням малих ДО (6-8 мл/кг ідеальної ваги тіла), які забезпечують підтримання тиску плато < 30 см вод.ст., ПТКВ встановлюється на мінімальному значенні (5 см вод.ст.). Частота дихання варіює у межах від 5-35 за хвилину. у випадку, коли застосування цього методу ШВЛ не забезпечує адекватної оксигенації, необхідно застосувати ПТКВ, рівень якого розраховується за даними кривої тиск-об'єм і повинен бути на 2 см вищим від нижньої точки перелому на кривій вдиху. Якщо можливості розрахувати криву тиск-об'єм немає допускається поступове збільшення ПТКВ до 12 см вод.ст. разом із збільшенням FiO_2 більше ніж 60% для отримання адекватної оксигенації (PaO_2 = 55-80 мм рт.ст., SaO_2 = 88-95%). Якщо при цьому зберігається виражена гіпоксія, варто застосовувати проновану позицію [14, 31, 39].

Корекція кислото-основного стану

Метою використання ДО у розмірі 6 мл/кг ідеальної маси тіла є утримання тиску плато не вище 30 см вод.ст., щоб уникнути ШВЛ-асоційованого пошкодження легень, однак при цьому виникає пермісивна гіперкапнія [21, 39, 43]. Пермісивна гіперкапнія має як позитивні, так і негативні ефекти. В дослідженнях на тваринах виявили її певний гемодинамічний ефект, що включає в себе зниження системного судинного опору, підвищення серцевого викиду, хоча ці зміни реєструвались не в усіх дослідженнях [21, 28].

Вплив пермісивної гіперкапнії на вентиляційно-перфузійне співвідношення виявився різноспрямованим. З одного боку ацидоз посилює гіпоксичну вазоконстрикцію легеневих капілярів з подальшим погіршенням оксигенації [20], з іншого - збільшується серцевий викид (СВ). До того ж, гіперкапнічний ацидоз спричинює зсув праворуч в кривій кисень-гемоглобінової диссоціації та покращує доставку кисню органам та тканинам в разі шоку [15, 18, 20]. Деякі клінічні дослідження продемонстрували, що оксигенація тканин при пермісивній гіперкапнії не змінюється чи навіть покращується із збільшенням СВ, зменшенням артеріо-венозної різниці вмісту O_2 та зниженням концентрації лактату крові (оскільки гостра гіперкапнія сама по собі пригнічує утворення лактату) [15, 16, 20].

З обережністю пермісивна гіперкапнія повинна застосовуватись у пацієнтів з легеневою гіпертензією та недостатністю правих відділів серця, у яких виражена легенева вазоконстрикція може суттєво посилити негативні гемодинамічні ефекти. Треба пам'ятати, що використання помірної гіперкапнії протипоказано у пацієнтів з підвищеним внутрішньочерепним тиском (набряком мозку), оскільки це пов'язано з вазодилятацією судин мозку та подальшим підвищенням внутрішньочерепного тиску [20].

Оригінальний протокол NIH дослідження ARDS Network включав наступні рекомендації щодо цільового pH та управління ацидемією та алкалемією:

1. Цільовий pH = 7,30-7,45
2. Якщо pH більше 7,45 – знизити частоту дихань в аппараті наскільки можливо
3. Якщо pH 7,15-7,30: а – збільшити частоту дихань до 35/хв поки pH не досягне 7,30 або $PaCO_2$ знизиться до 25 мм рт.ст.; б – якщо частота дихань = 35/хв або $PaCO_2$ менше 25 мм рт.ст – можна застосувати натрію гідрокарбонат;
4. Якщо pH менше 7,15: а - збільшити частоту дихань до 35/хв; б – якщо частота дихань 35/хв та pH менше 7,15, і вже проводиться інфузія гідрокарбонату натрію, можна розглянути питання про збільшення ДО на 1мл/кг поки pH не стане більше 7,15 (в цьому випадку тиск плато може перевищувати цільовий).

На жаль, детальна інформація щодо частоти та обсягу застосування даного протоколу в дослідженні малих ДО NIH ARDS Network не була опублікована. Тому на даний момент, спираючись на оригінальну доповідь, ми можемо лише зробити висновок, що тяжка ацидемія реєструвалась рідко. В перший день дослідження в групі з малими ДО pH варіювало 7,38±0,08 ($PaCO_2$ 40±10мм рт.ст), в групі із звичними ДО pH становило 7,41±0,07 ($PaCO_2$ 35±8мм рт.ст). Із зростання pH в наступні 7 діб не було необхідності застосовувати інфузію бікарбонату [20, 43].

Підхід до корекції pH, використаний в цьому дослідженні, здється розважливим, оскільки асоціювався з добрими результатами, хоча і потребує подальшого вивчення.

Необхідно відмітити, що цей підхід запропонований для пацієнтів з ГПЛ, а не з загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), багато з яких мають хронічний респіраторний ацидоз з компенсаторним метаболічним алкалозом. В таких хворих бікарбонат потрібно використовувати, для утримання концентрації бікарбонатів плазми на їх звичному рівні (якщо він відомий), оскільки це полегшує перехід таких пацієнтів на самостійне дихання.

Водний баланс

Simmons та співав. у 1987 році провели дослідження 113 пацієнтів з ГРДС, в якому виявили, що негативний водний баланс та зменшення ваги знижує летальність в даній групі пацієнтів. На 14 добу пацієнти, що втратили 3 кг і більше, мали набагато меншу летальність, ніж ті які додали у вазі 3 кг та більше (33% проти 100%, ретроспективно) [34]. Огляд досліджень 1996-1999 щодо впливу водного балансу на наслідки лікування ГРДС показав, що сумарний негативний водний баланс на 4 добу пов'язаний з зниженням смертності навіть у разі вкрай важкого стану [33, 36, 39].

Mangialardi та співав. виявили, що гіпопротеїнемія та зменшення онкотичного тиску погіршує наслідки лікування ГПЛ/ГРДС [26]. В подальшому було показано, що використання діуретиків для досягнення негативного водного балансу та для покращення оксигенації разом із внутрішньовенним введенням альбуміну скорочувало тривалість ШВЛ та потреби перебування у ВРІТ (різниця статистично недостовірна) [24, 25, 26].

Всі вищеперераховані дослідження не включали достатньої кількості пацєнтів, що могла б виявити достовірний вплив негативного водного балансу на наслідки лікування. На даний момент закінчено дослідження FACTT (Fluid and Catheter Treatment Trial), що включало 1001 пацієнта з ГПЛ чи ГРДС, і яке порівнювало консервативну інфузійну терапію (центральний венозний тиск (ЦВТ) менше 4 мм рт.ст./52 мм вод.ст. чи тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) менше 8 мм рт.ст.) з ліберальною (ЦВТ 10-14 мм рт.ст/130-182 мм вод.ст. чи ТЗЛА 14-18 мм рт.ст.). Впливу на летальність виявлено не було. Проте консервативний підхід до терапії покращував дихальну функцію, збільшував кількість діб без ШВЛ, зменшував тривалість перебування у ВРІТ. Консервативна група у дослідженні FACTT отримувала в середньо-

му 3,5 л інфузій/добу протягом першого тижня дослідження, а ліберальна більше 4 л. Це дозволило забезпечити водний баланс за 7 днів лікування в групі консервативного підходу -136 мл, в той час, як в групі ліберального підходу водний баланс становив +7000 мл. Необхідно зазначити, що у консервативній групі крім обмеження об'єму інфузій застосовувались діуретики, тому азот сечовини та креатинін були дещо вищі у консервативній групі (статистично достовірна різниця лише для азоту сечовини), проте частота виникнення ГПН не була високою (10% проти 14%, p=0.06) [11, 20, 21, 42].

Отже, у хворих з ГПЛ та ГРДС рекомендується підтримувати негативний/нульовий водний баланс.

Замісна ниркова терапія

Ретроспективні дослідження показали, що негативний водний баланс у пацієнтів з ГПЛ та підвищеною проникністю легеневих капілярів збільшують кількість днів без ШВЛ. Вважається, що зниження гідростатичного тиску легеневих капілярів веде до покращення оксигенації та комплаенсу дихальної системи [20].

Виходячи з гіпотези, що негативний водний баланс покращує перебіг ГПЛ/ГРДС, використання інтермітуючої чи тривалої ДНЗТ для підтримки негативного чи нульового балансу може мати позитивний ефект. Але під час тривалої ДНЗТ часто проводиться корекція буферного складу, а, як обговорювалось раніше, отримано експериментальні дані щодо протекторного впливу пермісивної гіперкапнії, тоді як підвищення концентрації гідрокарбонатів може бути шкідливим [15, 16, 20].

Більшість досліджень ДНЗТ у пацієнтів з ГПЛ/ГРДС та ГПН сфокусовано на вивченні здатності впливати на перебіг запального процесу, а не на підтримку негативного чи нульового водного балансу. Крім того, немає клінічних досліджень, які показали б перевагу якогось конкретного методу ДНЗТ. Частіше для лікування пацієнтів з ГПН та ГПЛ/ГРДС застосовують гемофільтрацію з негативним чи нульовим балансом, через її здатність видаляти медіатори запалення та гуморальні фактори ГПН та ГПЛ з циркуляторного русла [20].

Декілька досліджень на тваринах (свині, собаки) підтверджують зменшення легеневого набряку за допомогою вищевказаних механізмів. Інші ж відмітили, як і клінічне покращення, так і зменшення рівнів різноманітних медіаторів запалення в плазмі (включаючи IL-6 та NF-κB) [19]. Подальші дослідження тривалої ДНЗТ продемонстрували суперечливі результати [18, 20].

Ronco та співав. ретроспективно оцінили 80 випадків септичного шоку поєднаного з ГРДС. Вони порівняли 40 пацієнтів, яким проводилась рання ізоволемічна гемофільтрація (ІГФ) з 40 пацієнтами, які отримували традиційну терапію. Виявилось, що ІГФ підвищувала співвідношення PaO_2/FiO_2 (p=0.05) та покращувала гемодинаміку (вищий середній артеріальний тиск - САТ та менша доза вазопресорів). До того ж, пацієнти, які отримували ранню ІГФ перебували в ВРІТ коротший термін (p=0.002) та мали нижчі показники летальності на 28 добу (55% і 27.5% відповідно, p=0.05). З іншого боку, Hoste та співав. провели ретроспективне дослідження 37 пацієнтів з ГПН та ГПЛ, які отримували тривалу веновенозну гемодіафільтрацію. Вони не виявили різниці в показниках гемодинаміки (САТ, ЦВТ), ШВЛ (FiO_2, PEEP) чи газообміну (PaO_2, $PaCO_2$), після 24 год ДНЗТ. Оскільки швидкість потоку крові становила 100 мл/хв, а потоку діалізату 1 л/год, доза ДНЗТ була недостатньою. Тому потрібні подальші проспективні дослідження, для визначення оптимальних характеристик ДНЗТ для пацієнтів з ГРДС та ГПН [20].

Загалом на сьогодні пацієнтам з ГПЛ/ГРДС у комбінації з ГПН показано проведення ДНЗТ з метою підтримки негативного водного балансу.

Фармакотерапія ГПЛ та ГРДС

Проведено небагато досліджень фармакологічної терапії ГРДС, та й ті мали обмежений успіх та потребують подальшого вивчення (інгаляції оксиду азоту, сурфактант, альпростадил, глюкокортикоїди). Результати деяких [41] сумовано в табл. 4.

Таблиця 4

Результати клінічних досліджень щодо фармакотерапії ГПЛ та ГРДС

Вид терапії	Дослідження (к-сть пацієнтів)	Результати	Автори та рік дослідження
Глюкокортикоїди (під час гострої стадії)	Фаза 3 (87)	Немає переваг	Bernard та співав., 1987
Глюкокортикоїди (під час гострої стадії)	Фаза 3 (59)	Немає переваг	Luce та співав., 1988
Альпростадил, в/в	Фаза 3 (100)	Немає переваг	Bone та співав., 1989
Альпростадил, ліпосомальний	Фаза 3 (350)	Зупинено через недостатню ефективність	Abraham та співав., 1999

Прожовження таблиці 4

Сурфактант	Фаза 3 (725)	Немає переваг. Зараз досліджуються нові препарати та шляхи доставки.	Anzueto та співав., 1996
Глюкокортикоїди (під час стадії фіброзуючого альвеоліту)	Фаза 3 (24)	Знизило смертність, проте дослідження занадто мале	Meduri та співав., 1998
Глюкокортикоїди (метилпреднізолон)	Багатоцентрове РКД (180)	Не рекомендовано для рутинного використання. Застосування метилпреднізолону через 14 діб від початку ГРДС може збільшити летальність.	NIH Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network, 2006 [35]
Інгаляційний оксид азоту	Фаза 3 (177)	Немає переваги	Dellinger та співав., 1998
Інгаляційний оксид азоту	Фаза 3	Немає переваги	Payen та співав., 1999
Кетоконазол	Фаза 3 (234)	Немає переваги	NIH Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network Network, 2000
Процистеїн	Фаза 3 (214)	Зупинено через недостатню ефективність	Bernard G: unpublished data, 1998
Лізофіллін	Фаза 2-3 (235)	Зупинено через недостатню ефективність	Unpublished data, 1999

Раніше вважали, що дефіцит сурфактанту – важливий компонент ГРДС, як і у випадку респіраторного дистрес-синдрому новонароджених. Декілька малих досліджень терапії сурфактантом показали, що призначення її пацієнтам з ГПЛ може покращити оксигенацію, але подальші дослідження мають визначити оптимальну дозу, шлях доставки, кратність прийому і віддалені результати лікування. На даний момент у дорослих терапія сурфактантом не рекомендована [4, 41].

Вплив терапії глюкокортикоїдами (ГК) широко дискутується і по цей час. Так, Ashbaugh та співавтори у 1967 р. вважали, що цінність ГК - в їх протизапальному та протинабряковому ефекті. Численні дослідження ГК у пацієнтів з ризиком ГРДС не змогли продемонструвати переваги, так само як високі дози ГК на початку захворювання не змінювали його перебігу [9].

Певний позитивний ефект було відмічено при застосуванні ГК на пізній стадії ГРДС (фіброзуючого альвеоліту). Було проведено невелике проспективне РКД: 8 пацієнтів з ГРДС тривалістю більше 7 діб отримували плацебо, а 16 – високодозову терапію метилпреднізолоном. Половина пацієнтів, що отримували плацебо, змінили терапію через неможливість покращити їх стан більше ніж на 1 бал, тоді як жодному з пацієнтів, що отримували ГК, зміна терапії не знадобилась [4].

NIH ARDS Clinical Trials Network в США закінчило велике сліпе плацебо-контрольоване РКД щодо терапії високими дозами метилпреднізолону. Пацієнти отримували початкову дозу 2 мг/кг ідеальної маси тіла метилпреднізолону, згодом по 0,5 мг/кг ідеальної маси тіла кожні 6 год протягом 14 діб, потім 0,5 мг/кг ідеальної маси тіла кожні 12 год протягом 7 діб, а згодом поступова відміна препарату. В результаті дослідження не виявили різниці у термінах 28- та 60-добової летальності, не зважаючи на покращення газообміну, артеріального тиску, зменшення кількості днів ШВЛ в групі, що отримувала лікування метилпреднізолоном. У групі, що отримувала лікування метилпреднізолоном, частіше розвивалась нервово-м'язова слабкість, ніж у контрольній. Більше того, застосування високих доз метилпреднізолону через 14 діб від початку ГРДС збільшило летальність [4, 14, 31, 35].

Отже, високі дози ГК можна рекомендувати тільки як «терапію відчаю» у разі тяжкого стану хворого на ранньому етапі ГПЛ/ ГРДС [35, 41].

Стандартною терапією (на прикладі протоколів лікування, прийнятих в університеті Мічігану) вважають: 1) ШВЛ контрольована по тиску (PCIRV) з тиском плато на вдосі 30-40 см вод.ст. (гіперкапнія прийнятна, якщо гіповентиляція є наслідком зазначених лімітів ШВЛ-показників); 2) FiO2 до 60% (гіпоксемія прийнятна, якщо є наслідком зазначених обмежень); 3) покращення співвідношення доставки кисню (DO2)/споживання кисню (VO2) принаймні до 4:1, визначають за змішаною венозною сатурацією; 4) покращення дихальних функцій за допомогою пронованої позиції, підтримання негативного водного балансу; 5) гематокрит >40%, харчування із розрахунку 30 ккал/кг/добу, білка 1 г/кг/добу, підтримання венозної сатурації (SvO2) >70 [27].

Щодо впливу інгаляцій оксиду азоту, вони не зменшують летальності та не призводять до покращення оксигенації. Тиск в легеневій артерії оксид азоту знижував незначно і лише в перший день застосування. Даний препарат може бути використаний лише як «терапія відчаю» в разі рефрактерної гіпоксемії [41].

Лікування іншими, меньш селективними, вазодилятаторами (альпростадил, епопростенол/простациклін) також було малоефективним [41].

Таким чином, на сьогодні загально визнані ефективні методи фармакотерапії ГПЛ та ГРДС не створені. Високі дози ГК можно рекомендувати тільки як «терапію відчаю» у разі тяжкого стану хворого на ранньому етапі ГПЛ/ГРДС [35, 41]. Превентивне застосування ГК може збільшити частоту виникнення ГРДС у важкохворих пацієнтів [31].

Екстракорпоральна мембранна оксигенація

ЕКМО було запропоновано як метод, що гарантує постійне підтримання параметрів газообміну з можливістю зниження пікового тиску вдиху, ДО, частоти дихань, фракції кисню в дихальній суміші. Hill та співав. доповіли перший успішний випадок використання ЕКМО у дорослого пацієнта з ГРДС в 1972 році. Bartlett та співав. доповіли перший випадок, коли новонароджений вижив завдяки застосування ЕКМО у 1976 році [5].

Новий метод лікування зацікавив наукову спільноту, проте його висока ефективність була доведена лише в дитячій популяції: в 1981 року Bartlett та співав. повідомили про успішне лікування понад 50% з 45 немовлят з ГРДС. У 1986 року було опубліковано результати РКД серед 715 немовлят, лікування було ефективним у 80% [8]. Дослідження ЕКМО у дорослих хворих було започатковано NIH у 1975 році та припинене в 1979 році, оскільки результати були розчаровуючі. Було залучено менше третини з 300 запланованих пацієнтів; дослідження припинили так як рівень смертності складав більше 90% у обох групах (табл. 5) [5, 7].

Таблиця 5

Історія дослідження методів екстракорпоральної підтримки газообміну

Вид підтримки	Дослідження (к-сть пацієнтів)	Результати	Дослідники
Пролонгована екстракорпоральна оксигенація, використовувався як ВА, так і ВВ метод	Оглядове (11+6)	Непереконливі, метод потребує подальшого вивчення	Fallat R. Та співав., 1974 [12]
ЕКМО	Багатоцентрове, фаза 3 (92, дорослі)	Змушені були припинити через низьку ефективність	National Institutes of Health, 1979 [7]
Екстракорпоральне видалення CO_2 (ECCO2R)	Одноцентрове, неконтрольоване (43)	У 72,8% хворих спостерігалось покращення легеневої функції, 48,8% пацієнтів вижили. Результати непереконливі (через відсутність контрольної групи), метод потребує подальшого вивчення	Gattinoni L. Та співав., 1982 [13]
Екстракорпоральне видалення CO2 (ECCO2R)	Одноцентрове, фаза 3 (40, дорослі)	Немає переваг	Morris та співав., 1994 [7]
ЕКМО	Фаза 3 (190, дорослі)	Відмічено зниження частоти комбінованої кінцевої точки (смертності та тяжкого безсилля) на 31% (P=0.03)	CESAR trial, 2003 [2, 7]

Розглядаючи складові дослідження NIH 1975 року з позиції сьогодення, слід підкреслити суттєві недоліки в організації РКД: ЕКМО виконувалось за допомогою вено-артеріального доступу; центри, які брали участь в дослідженні, не мали попереднього досвіду роботи з цією методикою, що призвело до дуже високої кількості ускладнень антикоагуляційної терапії. Як результат, в США припинили дослідження та використання ЕКМО як методу терапії дихальної недостатності серед дорослих. Декілька робіт продемонстрували тісний зв'язок між триваліс-

тю ШВЛ до проведення ЕКМО терапії і рівнем летальності: чим довше проводилось ШВЛ до початку ЕКМО – тим вищим був рівень летальності (рис. 2) [28]. А середня тривалість ШВЛ у пацієнтів, що були включені в NIH дослідження 1975 року складала 9 діб [7].

Kolobow та співав. модифікували методику: зменшили ДО, знизили піковий тиск вдиху (низькочастотна штучна вентиляція легень (НЧШВЛ)), - керуючись ідеєю обмежити рухливість легень та дозволити їм «відпочити». Сенс цих змін полягав у тому, щоб розділити газообмін на доставку кисню та видалення CO_2. Оксигенація відбувалась через власні легені, поки CO_2 видалявся через «штучні». Так звана НЧШВЛ-CO_2 техніка видалення дозволила зменшити потік крові в екстракорпоральному контурі до 20-30% серцевого викиду [19]. Gattinoni та ін. продемонстрували 49% рівень виживання у пацієнтів з тяжкою дихальною недостатністю, використовуючи цю техніку. На базі цих результатів інші центри в Європі та США відновили використання ЕКМО у дорослих пацієнтів [15].

Нещодавно було проведено РКД методики екстракорпорального видалення CO_2 ($ECCO_2R$). Воно не показало різниці між традиційним лікуванням та $ECCO_2R$, що можна пояснити використанням відмінної методики перфузії та тактики ведення хворих, ніж ті, що використовують зараз. Насамперед, пацієнти з тяжким захворюванням легень потребують високопоточного ЕКМО з повною підтримкою оксигенації та видалення діоксиду вуглецю, тоді як використовувалось низькопоточне $ECCO_2R$. Це призвело до виникнення необхідності покращити оксигенацію у групі $ECCO_2R$, шляхом збільшення ДО, що призводило до підвищення тиску в дихальних шляхах і виключило можливість для відпочинку легень. До того ж, лише один з членів команди брав участь у NIH дослідженні ЕКМО у 1970, інші представники не мали відповідного досвіду, що призвело до високої частоти кровотеч та тромботичних ускладнень. Крім того, у контрольній групі у якості традиційної терапії використали ШВЛ з контролем за тиском за зворотнім співвідношенням (PCIRV). Тому дослідники отримали як в контрольній, так і в $ECCO_2R$ групі приблизно однакові рівні смертності (але все ж таки менше 60%, замість очікуваних більше 80%) [6]. Успіх PCIRV протоколу призвів до широкого розповсюдження його серед методів традиційної ШВЛ терапії, оскільки 66% пацієнтів з середньотяжкою та тяжкою дихальною недостатністю (2,8 бали по Murray, середній PaO2/FIO2 88 мм рт.ст.) виживали. На жаль, жоден з авторів не зміг повторити результати Morris та співав. для пацієнтів з вкрайважкою, прогресуючою ДН, тому PCIRV метод ШВЛ терапії потребує подальшого вивчення [2, 7].

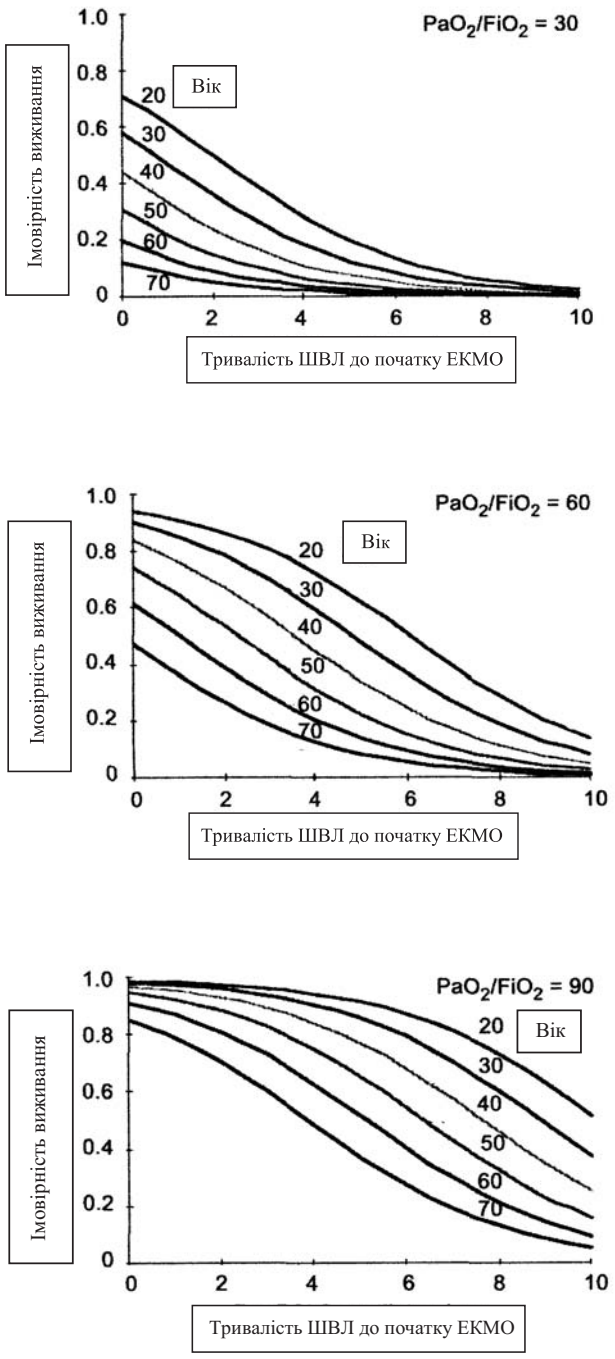

Рис. 2. Графік зв'язку тривалості ШВЛ перед початком ЕКМО, віку та імовірності виживання для трьох співвідношень P_aO_2/FiO_2 [27]

Показання до проведення ЕКМО у дорослих пацієнтів відрізняються в різних центрах. Зазвичай вони представляють собою модифіковані критерії «негайного» та «відстроченого» включення в дослідження ЕКМО, що проводилось у США в 1979 (табл. 6) [21].

Таблиця 6

Показання до лікування ЕКМО в різних медичних центрах

Центри (Джерела)	«Негайні» показання	«Відстрочені» показання
Orange County Medical Centre, Peter Bent Brigham Hospital, Hospital of the University of Pennsylvania, Pacific Medical Centre, Latter-day Saints Hospital, Mount Sinai Hospital NYC, University of North Carolina, University of California S.F., Massachusetts General Hospital, USA	PaO2 ≤ 50 мм рт.ст. більше 2 год при FiO2=100; PEEP ≥ 5 см вод.ст.	PaO2 ≤ 50 мм рт.ст. більше 12 год при FiO2 = 60; PEEP ≥ 5 см вод. ст.; неефективність максимально інтенсивного лікування протягом 48 год.
University of Milan, Italy	Такі ж	Такі ж, крім того Qs/Qt≥30%, CTstat ≤30 мл/см вод.ст.
Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden	Такі ж	Такі ж
Philipps University, Marburg, Germany	А-а PO2≥525 мм рт.ст.; CTstat≤30 мл/см вод.ст.; PIP≥35 см вод.ст.; розповсюджені інфільтрати на рентгенограмі ОГК; максимально інтенсивне лікування протягом 24 год (немає розподілу на негайні та відстрочені)	
Charite/Campus Virchow, Humboldt-University Berlin Germany; Heartlink EKMO-Centre, Leicester, UK	PaO2 ≤ 50 мм рт.ст. більше 2 год при FiO2=100; PEEP ≥ 10 см вод.ст.	Максимально інтенсивне лікування протягом 24-120 год; PaO2/FiO2≤150 мм рт.ст.; PEEP≥ 10 см вод.ст.; Qs/Qt≥30% при FiO2=100; екстраваскулярна рідина ≥15 мл/кг; CTstat≤ 30 мл/см вод.ст. або повторна баротравми
Cochin University Hospital, Paris, France	Такі ж, крім того кількість балів по шкалі Murray ≥2,5; неспроможність покращити дихальну функцію за допомогою різних методів ШВЛ	Такі ж, крім того кількість балів по шкалі Murray ≥2,5; неспроможність покращити дихальну функцію за допомогою різних методів ШВЛ
Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany	PaO2 ≤ 50 мм рт.ст.; FiO2=100; PEEP ≥ 10 см вод.ст.	FiO2≥70; PEEP ≥ 10 см вод.ст.; максимальна медикаментозна терапія більше 48 год
University of Michigan Medical School, Ann Arbor, USA	Оптимальна традиційна терапія; Qs/Qt≥30%; CTstat≤0,5 мл/см вод.ст./кг; дифузні інфільтрати на рентгенограмі ОГК в 4-х сегментах (немає розподілу на негайні та відстрочені)	
University of Utah, School of Medicine, Salt Lake City, USA	Такі ж	Такі ж
Ludwigs-Maximilians-University, Munich, Germany	PaO2/FiO2≤50 мм рт.ст. при PEEP ≥ 5 см вод.ст. більше 2 год, CTstat≤30 мл/см вод.ст.	При наявності 3-х із 4-х наступних критеріїв після 48-96 год традиційної терапії: PaO2/FiO2≤150 мм рт.ст. при PEEP ≥5 см вод.ст. більше 2 год; PaCO2≥60 мм рт.ст. при VE≥200 мл/кг; PIP≥40 см вод.ст.; CTstat≤30 мл/см вод.ст. та Qs/Qt≥30%
Toronto General Hospital, Toronto, Canada	Пацієнти із поєднаною серцевою та дихальною недостатністю, що загрожує життю, пацієнти з переважно дихальною недостатністю, що прогресує та ступінь гіпоксії може бути несумісний з життям (немає розподілу на негайні та відстрочені)	
University of Vienna, Austria	PaO2/FiO2≤70 мм рт.ст. при PEEP ≥10 см вод.ст. більше 96 год;	

А-а PO_2- альвеоло-артеріальний кисневий градієнт CT_{stat} – загальний торако-легеневий комплаенс, FiO_2 – фракція кисню у суміші, що вдихається PaO_2- парціальний тиск кисню в артеріальній крові PIP – піковий тиск вдиху, Q_s/Q_t – фракція внутрішньолегеневого шунта, V_E- хвилинний об'єм вентиляції.

Протипоказаннями до використання ЕКМО є наявність протипоказань до антикоагуляції, незворотнє пошкодження ЦНС, тяжке ХОЗЛ, вкрай несприятливий прогноз через основне захворювання (наприклад, термінальна стадія раку). Проте останнім часом, через розповсюдження обладнання для ЕКМО з гепаринізованою поверхнею, протипоказання до використання антикоагулянтів більше не є причиною відмови від лікування ЕКМО [22].

Залежно від судинного доступу виділяють вено-артеріальний (ВА) та вено-венозний (ВВ) типи ЕКМО (табл. 7). ВВ ЕКМО має наступні варіанти: постійне двохточкове, постійне одноточкове, приливно-поточне, екстракорпоральне видалення діоксиду вуглецю.

Вважається, що ВВ метод більш безпечний, тому що дозволяє уникнути канюляції та перев'язки сонної артерії [7, 27]. Клінічні дослідження серед новонароджених та дослідження на новонароджених ягнятах вивчали зміни мозкового кровообігу при ВА та ВВ ЕКМО за допомогою доплеру та виявили, що ВА ЕКМО викликає тривале зниження мозкового кровотоку. Крім того, при ВА ЕКМО через зменшення легеневого кровотоку виникає ішемічне пошкодження легеневої тканини [27].

Оксигенація при ВВ ЕКМО може бути нижчою, ніж при ВА, оскільки кров, що повертається з екстракорпорального контуру, перемішується з неоксигенованою венозною кров'ю. Але найвагоміший недолік ВВ ЕКМО – воно не заміщує функцію серця, як це відбувається при ВА ЕКМО [27]. При цьому під час ВА ЕКМО зменшується переднавантаження на правий шлуночок та легеневий кровотік, та збільшується постнавантаження на лівий шлуночок. В той час, як ВВ ЕКМО не знижує переднавантаження правого шлуночка, легеневий кровотік, чи серцевий викид лівого шлуночка. Відсутність впливу ВВ ЕКМО на постнавантаження лівого шлуночка виключає розвиток синдрому лівошлуночкової «зупинки», що розвивався у частини пацієнтів при ВА ЕКМО [7, 27]. Ехокардіографія показала відсутність негативного впливу ВВ ЕКМО на функцію серця, крім того ВВ ЕКМО може непрямим шляхом покращувати серцеву діяльність через підвищення повернення змішаної венозної крові до малого кола кровообігу. Інша перевага ВВ ЕКМО – воно зберігає фізіологічну пульсацію, що знижує судинний опір та покращує перфузію органів (в тому числі і нирок) [27].

Таблиця 7

Порівняння ВА та ВВ ЕКМО [27]

	ВА ЕКМО	ВВ ЕКМО
Місця для кануляції	Внутрішня яремна вена, праве передсердя, стегнова вена плюс загальна сонна артерія, стегнова артерія чи аорта	Лише внутрішня яремна вена, яремно-стегнове поєднання, стегново-стегново, сафено-сафенозне поєднання чи праве передсердя
Досяжне PaO2	60-150 мм рт.ст.	45-80 мм рт.ст.
Індикатор достатньої оксигенації	«Змішана» венозна сатурація чи PaO2 та розрахунок споживання кисню.	Мозкова венозна сатурація; різниця PO2 до та після оксигенатора, PaO2 пацієнта, сатурація перед мембраною.
Вплив на серцеву діяльність	Знижує пренавантаження, підвищує постнавантаження. ЦВТ варіабельне, пульсовий тиск низький; коронарні артерії отримують кров з лівого шлуночка; можливий розвиток синдрому лівошлуночкової «зупинки».	Незначні ефекти, ЦВТ та пульсовий тиск не змінюються. Може покращуватись оксигенація серцевого м'язу, може зменшувати постнавантаженння на правий шлуночок, може підвищувати серцевий викид.
Заміщення функції серця	Часткова або повна.	Немає.
Легеневий кровотік	Помірний або значно знижений.	Незмінений.
Наявність шунта право-лівого	Зниження сатурації крові в аорті.	Підвищення сатурації в аорті.
Рециркуляція	Немає.	Може впливати при неадекватному доступі.

ЦВТ – центральний венозний тиск.

При проведенні ВА чи ВВ ЕКМО часто стикаються з проблемою перевантаження рідиною. Погрішення функції нирок через непульсуючий кровотік під час ВА ЕКМО привело до рутинного використання гемофільтрації в даному випадку, при ВВ ЕКМО зареєстровано схожі порушення функції нирок [28]. Під час перших 48 год ВВ ЕКМО діурез часто менше 1 мл/кг/год, навіть у пацієтів з нормальним артеріальним тиском та вмістом альбуміну крові та із значним позитивним водним балансом. Після 96 год ЕКМО процедури функція нирок, зазвичай, повертається до вихідного рівня. Вважають, що причиною цього стану можуть бути вазоактивні речовини, виділення яких викликає кровотік в екстракорпоральному контурі та які знижують нирковий кровотік [27].

Низькопоточне ВВ ЕКМО виконується наступним чином – за допомогою двох катетерів просвіт яких покритий гепарином, які транскутантно імплатновані в нижню порожнисту. Розмір катетеру – 23F, що дозволяє отримати швидкість кровотоку до 5 л/хв. Оксигенована кров повертається у верхню порожнисту вену через катетер, який встановлюється підшкірно через праву яремну вену. Стегново-яремний шунт проводиться використовуючи герметичну роликову помпу та паралельно розташовані оксигенатори (рис.3). За необхідності, система заповнюється еритроцитарною масою та свіжозамороженою плазмою у співвідношенні 2:1. Під час процедури часто необхідна інфузія еритроцитарної маси, оскільки ефективність ЕКМО залежить від гематокриту, який повинен утримуватись на рівні 45-48%. Крізь оксигенатор пропускається чистий кисень, потік газу встановлюється відповідно із цільовим значенням тиску вуглекислого газу в артеріальній крові. Оксигенація проводиться як через власні легені, так і за допомогою оксигенатора. Описана техніка – один із варіантів проведення ЕКМО, екстракорпоральний контур може використовуватись в інших модифікаціях [21, 27].

При підключенні ВВ потік встановлюється на рівні 10-15 мл/кг/хв і через 10-15 хв поступово збільшується до максимального 40-50 мл/кг/хв (близько 5 л/хв). Це необхідно для визначення максимально досяжного потоку крові через доступ пацієнта. Згодом потік крові зменшують, контролюючи сатурацію крові за даними пульсоксиметра так, щоб SvO2 було в рамках 80-85%, це буде відповідати артеріальній сатурації 80-90%, що при нормальному СВ та гематокриті забезпечить адекватну оксигенацію тканин. При необхідності споживання кисню зменшують за допомогою міорелаксантів та гіпотермії. Після початку процедури ЕКМО параметри ШВЛ змінюються наступним чином: FiO2 = 0,5, ЧДР = 6/хв, тиск на рівні 30/10 см вод.ст. (при відсутності можливості проводити ШВЛ з контролем по тиску – ДО встановлюється на рівні 6 мл/кг ідеальної маси тіла). Антикоагуляцію проводять гепарином, початковий болюс становить 100 Од/кг, постійна інфузія встановлюється так, щоб утримувати АЧТВ на рівні 180-200 с, зазвичай, це 25-100 Од/кг/год. АЧТВ вимірюється кожну годину [21, 27].

Для тривалого використання рекомендовані силіконові мембранні оксигенатори. Розмір площі оксигенатора обирається залежно від маси пацієнта та очікуваної швидкості току крові. Максимальна швидкість кровотоку може у 1,5 рази перевищувати розмір площі оксигенатора, а швидкість потоку газу у 3 рази. Тобто, якщо, наприклад, площа оксигенатора становить 0,8 м2, то максимальна швидкість потоку крові становитиме – 1,2 л/хв, а потоку газу – 2,4 л/хв. Для пацієнтів вагою 40-60 кг рекомендована площа мембрани оксигенатора становить 4,5 м2, а для пацієнтів вагою більше ніж 60 кг рекомендують використовувати паралельні оксигенатори [27].

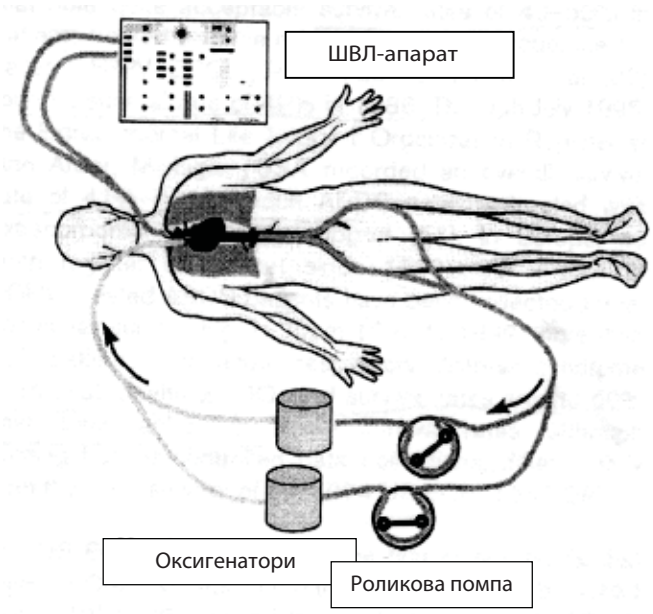

Рис. 3. Схематичне зображення екстракорпорального контуру при ЕКМО [21]

Отже, пацієнтам з ГПЛ/ГРДС в разі неефективності максимальної застосованої традиційної терапії протягом 2-х діб показано проведення ЕКМО терапії. При відсутності потреби в заміщенні функції серця більш безпечним методом вважається ВВ ЕКМО.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Таким чином, поєднання ГПЛ/ГРДС та ГПН є важкою патологією з летальністю близько 80% і вимагає мультидисциплінарного підходу до лікування з широким використанням екстракорпоральних методів оксигенації крові та видалення CO2, корекції електролітного та кислото-основного стану крові, водного балансу. Саме такий підхід, разом з етапністю лікування (дивись рис.4), дозволить зменшити летальність в цій групі пацієнтів.

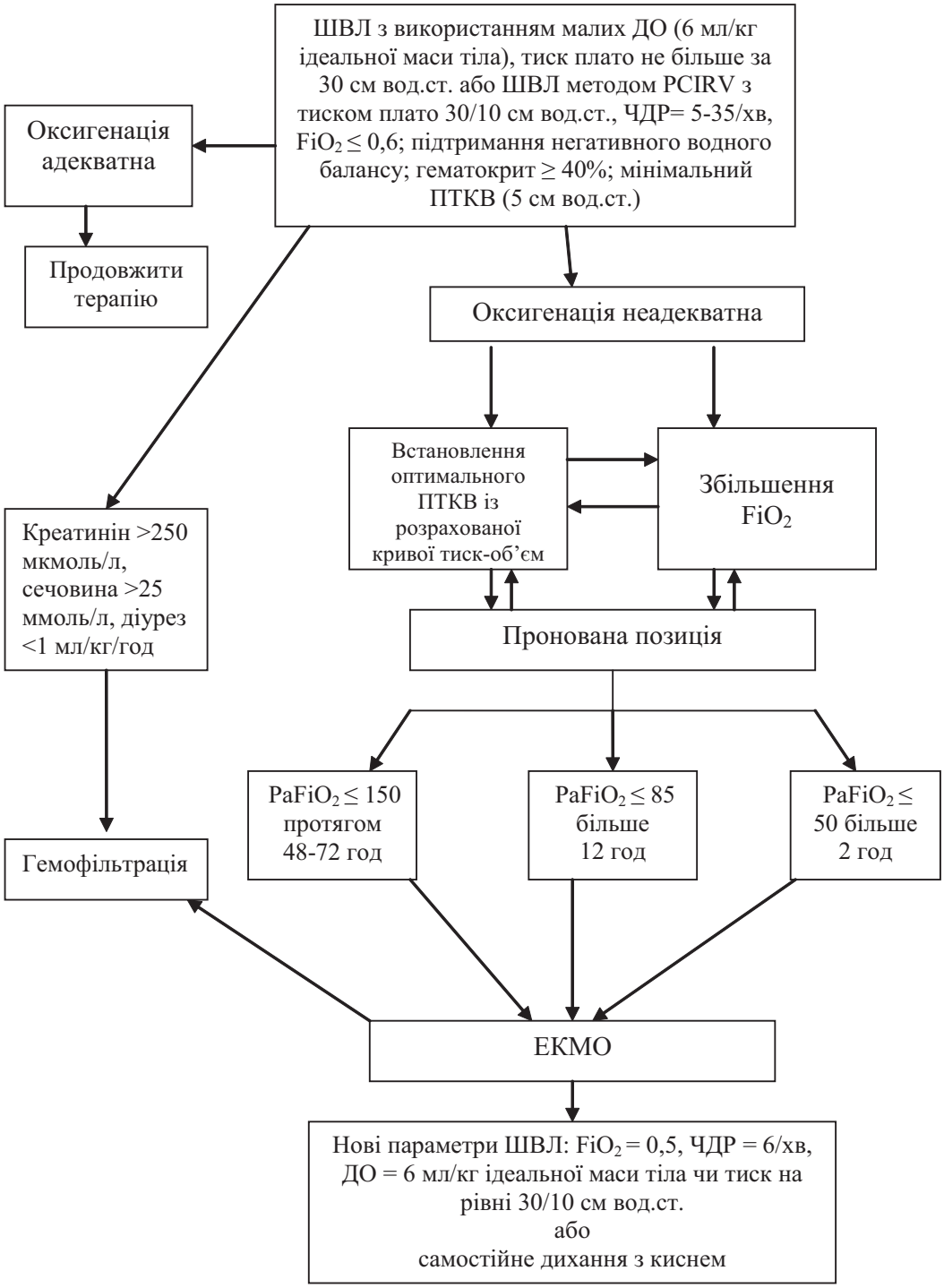

Рис. 4. Алгоритм респіраторної підтримки хворих з ГПЛ/ГРДС

ЛІТЕРАТУРА

1. *Колесник М. О.* Медичний стандарт медико-профілактичної допомоги хворим з гострим пошкодженням нирок / М. О. Колесник, К. М. Законь, Л. Марченко, О. А. Береговий, Г. К. Радченко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2008. – Т. 4, N 20. - С. 16-22.
2. *Agus Z. S.* SCCM: Extracorporeal oxygenation wins in adult respiratory failure // Medical news from SCCM: Society of critical care medicine meeting. – Режим доступу :http : // www. medpagetoday.com / MeetingCoverage / SCCM / tb / 8202 – Дата доступу : 04. 02. 2008. – Medpage today.
3. *Ashbaugh D. G.* Acute respiratory distress in adults / D. G. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. L. Petty, B. E. Levine // Lancet. – 1967. – Vol. 29. – P. 319–323.
4. *Bernard G. R.* Acute Respiratory Distress Syndrome A Historical Perspective / G. R. Bernard // Am J Respir Crit Care Med. – 2005. – Vol. 172. - P. 798–806.
5. *Bartlett R. H.* Historical Perspectives : Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) / R.H. Bartlett // NeoReviews. – 2005. – Vol. 6, N 6. – P. 251-254.
6. *Brochard L.* Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome / L. Brochard, F. Roudot-Thoraval, E. Roupie [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1831-1838.
7. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure / G. J. Peek, F. Clemens, D. Elbourne [et al.] // BMC Health Serv Res. – 2006. – Vol.6. – P. 163-176.
8. *Chertow G. M.* Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis / G. M. Chertow, C. L. Christiansen, P. D. Cleary [et al.] // Arch Intern Med. - 1995. – Vol. 155. – P. 1505–1511.
9. *Deal E. N.* Role of corticosteroids in the management of acute respiratory distress syndrome / E. N. Deal, J. M. Hollands, G. E. Schramm, S. T. Micek // Clin Ther. – 2008. - Vol. 30, N 5. – P. 787-99.
10. *Delong P.* Mechanical Ventilation in the Management of Acute Respiratory Distress Syndrome / P. Delong, J. A. Murray // Cook Seminars in Dialysis. — Vol. 19, N 6. – 2006. - P. 517–524.
11. *Durairaj L.* Fluid Therapy in Resuscitated Sepsis / L. Durairaj, G. A. Schmidt // CHEST. – 2008. – Vol. 133. – P. 252-263.
12. *Fallat R.* Treatment of Acute Respiratory Failure with Prolonged Extracorporeal oxygenation / R. Fallat, J. Donald, R. C. Eberhart [et al.] // CHEST. – 1974. – Vol. 66, N 1. – P. 34-40.
13. *Gattinoni L.* Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO_2 removal in severe acute respiratory failure / L. Gattinoni, A. Pesenti, D. Mascheroni [et al.] // JAMA. – 1986. – Vol. 256, N 7. - P. 881-886.
14. *Girard T. D.* Mechanical Ventilation in ARDS, a State-of-the-Art Review / T. D. Girard, G. R. Bernard // CHEST. – 2007. - Vol. 131, N 3. – P. 921-929.
15. *Hickling K. G.* Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe respiratory distress syndrome / K. G. Hickling, S. J. Henderson, R. Jackson // Intensive Care Med. – 1990. – Vol. 16. – P. 372–377.
16. *Hickling K. G.* Permissive hypercapnia in ARDS and its effect on tissue oxygenation / K. G. Hickling, C. Joyce // Acta Anaesthesiol Scand Suppl. – 1995. – Vol. 107. – P. 201-208.
17. *Hoag J. B.* Effects of acid aspiration-induced acute lung injury on kidney function / J. B. Hoag, M. Liu, R. B. Easley [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol. – 2008. – Vol. 294. – P. 900-908.
18. *Hoste E. A. J.* No early respiratory benefit with CVVHDF in patients with acute renal failure and acute lung injury / E. A. J. Hoste, R. C. Vanholder, N. H. Lameire [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 2153–2158.
19. *Kolobow T.* Control of artificial breathing using an extracorporeal membrane lung / T. Kolobow, L. Gattinoni, T. Tomlinson, J. E. Pierce // Anesthesiology. – 1977. – Vol. 46. – P. 138-141.
20. *Koyner J. L.* Mechanical Ventilation and Lung–Kidney Interactions / J. L. Koyner, P. T. Murray // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – Vol. 3, N 2. – P. 562-570.
21. *Lewandowski K.* Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure / K. Lewandowski // Crit Care. – 2000. – N 4. – P. 156-168.
22. *Lopes M. R.* Volume management in critically ill patients: new insights / M. R. Lopes, J. O. C. Auler, F. Michard // Clinics. – 2006. - Vol. 61, N 4. – P. 345-350.
23. *Marino P. L.* The ICU book / P. L. Marino - The 2nd Edition // Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business, USA. – 2007.
24. *Martin G. S.* Fluid balance and colloid osmotic pressure in acute respiratory failure: emerging clinical evidence / G. S. Martin // Crit Care. – 2000. - N 4, suppl. 2. – P. 21–25.
25. *Martin G. S.* A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury / G. S. Martin, M. Moss, A. P. Wheeler [et al.] // Crit Care Med. – 2005. – N 33. – P. 1681–1687.
26. *Mangialardi R. J.* Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group / R. J. Mangialardi, G. S. Martin, G. R. Bernard [et al.] // Crit Care Med. – 2000. - N 28. – P. 3137–3145.
27. *Meurs V. K.* ECMO : extracorporeal cardiopulmonary support in critical care / V. K. Meurs, K. P. Lally, G. Peek, J. B. Zwischenberger – the 3rd edition // Stanford, California – 2005.
28. *Murray P. T.* Intensive care in Nephrology / P. T. Murray, H. R. Brady, J. B. Hall // United Kingdom: Informa. – 2006.
29. *Murray J. F.* An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome / J. F. Murray, M. A. Matthay, J. M. Luce, M. R. Flick // Am Rev Respir Dis. – 1988. – Vol. 138. – P. 720–723.
30. *Rabb H.* Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure / H. Rabb, F. Chamoun, J. Hotchkiss // Contrib Nephrol. – 2001. – Vol. 132 – P. 41–52.
31. *Ricci Z.* Clinical features and treatment options for ARDS / Z. Ricci, E. Burdmann, M. Schetz // CME Slides Forum. – Режим доступу : http://www.ndt-educational.org – Дата доступу : 22. 06. 2009 – CME Slides Forum.

32. *Ronco C.* Acute Kidney Injury / C. Ronco, R. Bellomo, J. A. Kellum // USA : Karger – 2007.
33. *Rosenberg A. L.* Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort / A. L. Rosenberg, R. E. Dechert, P. K. Park, R. H. Bartlett // J Intensive Care Med. – 2009. – Vol. 24, N 1. – P. 35-46.
34. *Simmons R. S.* Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome / R. S. Simmons, G. G. Berdine, J. J. Seidenfeld [et al.] // Am Rev Respir Dis. – 1987. – Vol. 135, N 4. – P. 924-929.
35. *Steinberg K. P.* The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome / K.P. Steinberg, L.D. Hudson, R.B. Goodman [et al.] // N Engl J Med. – 2006. - Vol., 354, N 16. – P. 1671-1684.
36. *Stewart T. E.* Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk of acute respiratory distress syndrome / T. E. Stewart, M. O. Meade, D. J. Cook [et al.] // N Engl J Med. – 1998. – Vol. 338 – P. 355-361.
37. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome/ R. G. Brower, M. A. Matthay, A. Moris [et al.] // N Engl J Med. – 2000. –Vol. 342, N 18. – P. 1301-1308.
38. The official conference report by American Thoracic Society the European Society of Intensive Care Medicine and the Societe de Reanimation de Langue Française. International consensus conferences intensive care medicine : Ventilator-associated lung injury in ARDS/ J. Russell, A. Slutsky, F. Lemaire et al. // Intensive Care Med. - 1999. - N 25. – P. 1444-1452.
39. *Tobin M. J.* Advances in mechanical ventilation / M. J. Tobin // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344, N 26. – P. 1986-1996.
40. *Uchino S.* Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study // S. Uchino, R. Bellomo, H. Morimatsu [et al.] // Critical Care. – 2006. - Vol. 10, N 6. – P. 174-184.
41. *Ware L. B.* The acute respiratory distress syndrome / L. B. Ware, M. A. Matthay // The New England Journal of Medicine. - 2007. – Vol. 342, N 18. - P. 1334-1349.
42. *Wiedemann H. P.* Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury / H. P. Wiedemann, A. P. Wheeler, G. R. Bernard [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354 – P. 2564–2575.
43. Year in review in intensive care medicine. 2005. I. Acute respiratory failure and acute lung injury, ventilation, hemodynamics, education, renal failure / P. Andrews, E. Azoulay, L. Brochard [et al.] // Intensive Care Med. – 2006. – Vol. 32. – P. 207–216.

Надійшла до редакції 30.08.10
Прийнята до друку 15.10.10