

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШВЕЧКОВА

Марина Владимировна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС СИНДРОМА В
АКУШЕРСТВЕ**

14.01.20 — Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Шень Наталья Петровна

Тюмень—2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕССА СИНДРОМА В АКУШЕРСТВЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс синдром в интенсивной терапии: история изучения и данные последних лет.....	12
1.2. Острый респираторный дистресс синдром в акушерстве.....	17
1.3. Диагностика острого респираторного дистресс синдрома в акушерстве.....	20
1.4. Стратегия интенсивной терапии острого респираторного дистресс синдрома в акушерстве.....	22
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Характеристика клинической базы и пациентов, включенных в исследование.....	32
2.1.1. Характеристика клинической базы	32
2.1.2. Дизайн исследования.....	32
2.1.3. Характеристика пациентов, включенных в исследование. Беременные, роженицы и родильницы (основная группа).....	33
2.1.4. Характеристика пациентов, включенных в исследование. Не акушерские пациентки (группа контроля).....	36
2.2. Методы интенсивной терапии.....	37
2.2.1. Методика проведения искусственной вентиляции легких... ..	37
2.2.2. Характеристика используемого сурфактанта и методика проведения сурфактант-терапии.....	38

2.2.3. Методика проведения заместительной почечной терапии...	40
2.2.4. Базисная интенсивная терапия.....	40
2.3. Характеристика клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования.....	42
2.3.1. Исследование центральной и периферической гемодинамики и состояния водных секторов организма.....	42
2.3.2. Получение и интерпретация лабораторных данных.....	45
2.3.3. Оценка биомеханики дыхания и диагностика острого респираторного дистресс синдрома.....	45
2.3.4. Методы статистической и математической обработки данных.....	47
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА, ГЕМОДИНАМИКИ И ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС СИНДРОМА У АКУШЕРСКИХ ПАЦИЕНТОК.....	49
3.1. Сравнительная оценка волемического статуса акушерских и не акушерских пациенток с острым респираторным дистресс синдромом.....	49
3.2. Сравнительная оценка гемодинамики акушерских и не акушерских пациенток с острым респираторным дистресс синдромом.....	55
3.3. Сравнительная оценка течения острого респираторного дистресс синдрома у акушерских и не акушерских пациенток.....	57
3.4. Сравнительная оценка течения острого респираторного дистресс синдрома у акушерских и не акушерских пациенток без использования ранней сурфактант-терапии	66

Глава 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС СИНДРОМЕ У АКУШЕРСКИХ ПАЦИЕНТОК.....	74
4.1. Оценка эффективности сурфактант-терапии у акушерских пациенток с острым респираторным дистресс синдромом в зависимости от времени ее начала.....	74
4.2. Оценка эффективности постоянной вено-венозной гемофильтрации у акушерских пациенток с острым респираторным дистресс синдромом.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

ОРДС является одним из самых неблагоприятных и жизнеугрожающих проявлений острой дыхательной недостаточности. Среди синдромов, повышающих вероятность летального исхода при любом критическом состоянии, в том числе и в акушерстве, ОРДС занимает одно из ведущих мест [1; 22;70; 77].

В соответствие с клиническими рекомендациями 2015 года «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс синдрома», утвержденными Федерацией анестезиологов реаниматологов России (ФАР), ОРДС – это остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию ОДН (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани с уменьшением массы аэрированной [15].

Частота развития ОРДС в различных странах составляет от 1,5 до 79 случаев на 100 000 человек в год [80]. Такой разброс данных может быть обусловлен изменениями в определении, ретроспективным анализом исследований, широким кругом потенциальных причин и клинических проявлений ОРДС. Наиболее высокая вероятность распространенности ОРДС представляется 1,8 на 100 000 человек в год [77]. Несмотря на успехи интенсивной терапии, внедрение в практику новых технологий, совершенствование техники респираторной поддержки, летальность от ОРДС составляет по данным разных авторов от 22 до 45% и за последние 20 лет существенно не снижается [22].

В акушерской практике ОРДС встречается сравнительно редко, но его появление является неблагоприятным прогностическим критерием, как для матери, так и для плода. Развитие ОРДС у беременных и родильниц может быть

обусловлено как неспецифическими причинами, такими как вирусная и бактериальная инфекция, аспирационный пневмонит, TRALI-синдром, так и причинами, связанными с акушерской патологией – эмболия амниотической жидкостью, преэклампсия, эклампсия, Hellp-синдром, острая жировая дистрофия печени, массивное акушерское кровотечение, акушерский сепсис. Оценки распространенности ОРДС во время беременности не определены. В различных исследованиях частота ОРДС в акушерстве регистрируется от 1 на 2893 до 1 на 6227 родов и от 16 до 70 случаев на 100 000 беременностей [75; 77].

Поскольку каждая из этих цифр представляет результаты собственного опыта, сделать выводы о большем или меньшем распространении ОРДС в акушерстве по сравнению с общей популяцией не представляется возможным. Тем не менее, в отделениях интенсивной терапии Великобритании ОРДС является непосредственной причиной материнской смертности [115]. По результатам ретроспективного исследования патологоанатомических вскрытий беременных, рожениц и родильниц, умерших в различных учреждениях г.Екатеринбурга за 16 лет, морфологическая картина ОРДС была выявлена в 90,6% случаев [47].

Коэффициент летальности при ОРДС у акушерских пациенток в различных исследованиях составляет от 24,4% до 44,0% [75; 144]; перинатальная смертность – от 23 до 34% [115]. В серии исследований из 83 акушерских пациенток с ОРДС, 23% женщин погибли до родов и 50% - после родоразрешения, трое из 17 выживших имели отдаленные последствия [77].

В период пандемии гриппа А/Н1N1 в 2009-2010 гг. ОРДС являлся основной причиной летальных исходов, в том числе и у акушерских пациенток. Беременные, особенно в третьем триместре, входили в группу высокого риска по наиболее тяжелому течению заболевания, повышающие летальность в 6 раз. Более 8% госпитализированных беременных требовали проведения интенсивной терапии с максимальной летальностью 16,9%, тогда как среди всех госпитализированных взрослых уровень смертности составил 6% [5]. В то же время New Q. с соавторами считает, что течение ОРДС у беременных и

родильниц не отличается от такового у небеременных [99]. В 2009 г. материнская смертность в РФ от гриппа и его осложнений составила 83 случая (15,8% от общего показателя), а в ряде других стран, таких как Азербайджан, Армения, Молдавия, Украина, этот показатель достигал 30–44% [19].

На сегодняшний день в литературе с высоким уровнем доказательности представлены методы респираторной поддержки при ОРДС, тогда как медикаментозная терапия, в частности заместительная терапия препаратами сурфактанта освещена небольшим количеством исследований у пациентов общего профиля и имеет достаточно противоречивые выводы. Применительно к акушерству таких исследований нами не установлено.

О применении постоянной вено-венозной гемофильтрации, как варианта заместительной почечной терапии при ОРДС с клиникой отека легких без проявлений острого почечного повреждения в литературе имеются лишь единичные упоминания.

Особенности течения ОРДС в акушерстве, расширение спектра не респираторных методов лечения, в частности применение сурфактант-терапии и заместительной почечной терапии у пациентов без клиники острого почечного повреждения, в комплексной интенсивной терапии ОРДС, являются предметом многочисленных дискуссий и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования

Улучшение результатов интенсивной терапии ОРДС в акушерстве путем использования отечественного препарата Сурфактант БЛ и постоянной вено-венозной гемофильтрации.

Задачи исследования

1. Провести клиническую оценку водных секторов организма при ОРДС у пациентов акушерского и не акушерского профиля.
2. Выявить особенности течения ОРДС у акушерских пациенток.
3. Оценить эффективность применения экзогенного сурфактанта (Сурфактанта БЛ), в интенсивной терапии ОРДС в акушерстве.
4. Установить показания и сроки назначения сурфактант-терапии.
5. Объективизировать показания и ожидаемые результаты постоянной вено-венозной гемофильтрации при ОРДС у акушерских пациенток без проявлений острого почечного повреждения.

Положения, выносимые на защиту

1. Особенностью акушерского ОРДС является его развитие на фоне более выраженной гидрофильности тканей с повышенной сосудистой проницаемостью и снижением импеданса тканей.
2. Течение ОРДС у акушерских пациенток в сравнении с не акушерскими демонстрирует исходно более высокую тяжесть, на фоне повышенной гидрофильности тканей, и имеет при этом более благоприятное течение за счет быстрого купирования нарушений газообмена и биомеханики дыхания.
3. Раннее использование сурфактант-терапии с использованием отечественного препарата Сурфактант БЛ при ОРДС в акушерской практике улучшает показатели газообмена и биомеханику дыхания с уменьшением длительности проведения ИВЛ и сроков пребывания в отделении интенсивной терапии.
4. Проведение постоянной вено-венозной гемофильтрации позволяет быстро купировать явления отека легких при ОРДС, улучшить биомеханику

дыхания и оксигенацию у акушерских пациентов, без клиники острого почечного повреждения.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведено сравнительное исследование особенностей течения ОРДС у акушерских и не акушерских пациентов, с учетом исходного состояния водных секторов организма и импеданса тканей тела человека, определенных методов интегральной тетраполярной реовазографии.

2. Впервые на основе изучения биомеханики дыхания и показателей оксигенации крови, научно обоснована ранняя сурфактант-терапия при ОРДС у акушерских пациентов.

3. Впервые при лечении ОРДС у акушерских пациентов продемонстрирована целесообразность включения в комплексную интенсивную терапию постоянной вено-венозной гемофильтрации по внепочечным показаниям.

4. Впервые с помощью биномиальной регрессионной модели на основании анализа связи объема внеклеточной жидкости с объемом альвеолярной вентиляции и функцией почек объективизированы показания и ожидаемые результаты применения постоянной вено-венозной гемофильтрации при ОРДС в акушерстве.

Практическая значимость

1. Разработана методика и определены оптимальные сроки и показания для проведения сурфактант-терапии с использованием отечественного препарата Сурфактант БЛ при ОРДС в акушерстве.

2. Определены показания и разработана технология проведения постоянной вено-венозной гемофильтрации при ОРДС с клиникой отека легких,

без проявлений острого почечного повреждения, у пациентов акушерского профиля.

Апробация результатов работы

Результаты работы доложены на III Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (г. Москва, 23-26 ноября 2010 г.); XIV (выездной) сессии МНОАР (г. Голицыно, 29 марта 2013 г.); Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения. Контраверсии повседневной жизни» (г. Екатеринбург, 10-12 апреля 2013 г.); X юбилейной Всероссийской научно-методической конференции с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (г. Геленджик, 13-15 мая 2013 г.); V Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (г. Москва, 27-30 ноября 2012 г.); VI Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (г. Москва, 26-29 ноября 2013 г.); Всероссийском образовательном форуме «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии» (г. Тюмень, 30-31 мая 2014 г.); Первом пленуме правления ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов в рамках Всероссийского образовательного форума «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии» (г. Москва, 13-16 октября 2015 г.); XXVI Всероссийском образовательном форуме «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии» (г. Екатеринбург, 4-5 марта 2015 г.); II Съезде ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов с международным участием (г. Санкт-Петербург, 19-21 октября 2016 г.); II Всероссийском образовательном конгрессе Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии (г. Москва, 23-25 ноября 2016 г.); 66-м Всероссийском образовательном форуме «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии» (г. Тюмень, 2-3 февраля 2017 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 30 работ, в том числе 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ ТО "Перинатальный центр" (г.Тюмень). Материалы исследований используются в лекциях, на практических занятиях с интернами, клиническими ординаторами и врачами анестезиологами-реаниматологами на кафедре анестезиологии и реаниматологии ИНПР ФГБОУ ВО ТюмГМУ. По материалам работы оформлено 4 акта внедрения.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах компьютерного набора, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 83 зарубежных и 60 отечественных источников. Иллюстративный материал представлен 24 таблицами и 38 рисунками.

Глава 1.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС СИНДРОМА В АКУШЕРСТВЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс синдром в интенсивной терапии: история изучения и данные последних лет

Впервые понятие «острое повреждение легких» было введено, а «острый респираторный дистресс синдром» описан Ashbaugh D. с соавторами в 1967 году [66]. В работе был представлен синдром дыхательных расстройств у 12 пациентов, проявлявшийся острым началом, тахипноэ и гипоксемией после различных раздражителей и характеризовался отсутствием ответа на обычные методы респираторной терапии. Клинические и патологические особенности напоминали таковые у новорожденных детей с респираторным дистресс синдромом, а также застойный ателектаз и постперфузионное повреждение легких. Авторами было отмечено, что характерным для данного синдрома был недостаток альвеолярного поверхностно-активного вещества, а положительное давление в конце выдоха было самым полезным в борьбе с ателектазами и гипоксемией.

В России ОРДС был подробно описан Золотокрылиной Е.С., Кассилем В.Л., которые отметили, что это тяжелая, угрожающая жизни форма острой дыхательной недостаточности, развивающаяся как неспецифическая реакция интактных легких на ряд критических состояний (массивная кровопотеря, травматический шок, сепсис, перитонит, некоторые интоксикации и др.) [23]. Большой вклад внесли Грицан А.И., Колесниченко А.П., предложившие не только классификацию, описавшие причины развития, но и подробно охарактеризовали механические свойства легких и параметры газообмена в зависимости от стадии

ОРДС [14]. Между тем, точного определения так называемой «жизнеугрожающей гипоксемии» до сих пор нет [70].

За последние 10 лет в определение ОРДС взрослых были внесены существенные дополнения. В частности, последняя редакция относится к так называемым «Берлинским дефинициям», согласно которым это острое диссеминированное повреждение легких, приводящее к повышению проницаемости их сосудов, увеличению веса легочной ткани и потере ее аэрации, сопровождающееся гипоксией, двухсторонними затемнениями на рентгенограмме, повышением венозного примешивания и увеличением физиологического мертвого пространства [22; 127].

Авторами «Берлинских дефиниций» вносятся следующие уточнения: «острый» - начавшийся не позже одной недели от момента воздействия известного причинного фактора; двусторонние затемнения, связанные с гипергидратацией легких, могут быть верифицированы на рентгенограмме или на компьютерной томограмме; индекс оксигенации, или соотношение P_{aO_2}/F_{iO_2} (сокращенно P/F) менее 300 mmHg с минимум PEEP - 5 cmH₂O. Также авторы указывают, что билатеральные инфильтраты в легких не должны быть полностью обусловлены сердечной недостаточностью или жидкостной перегрузкой, а если нет ясной причины (травма, сепсис), для объективизации оценки должна быть выполнена ЭХО-кардиография [63; 127; 143].

В «Берлинских дефинициях» также имеется подразделение ОРДС на легкий, умеренный и тяжелый, при которых для легкого характерно соотношение P/F в пределах 200-300 mmHg и уровень летальности около 27%, для умеренного 100-200 mmHg и уровень летальности около 32%, для тяжелого < 100mmHg и уровень летальности около 45% [127]. В сравнении с определением 1994 года термин «острое повреждение легких» был отброшен, измерение соотношения P_{aO_2}/F_{iO_2} было изменено, подтверждены 3 категории ОРДС (легкая, умеренная, тяжелая), основанные на соотношении P_{aO_2}/F_{iO_2} . Рентгенологические критерии были изменены с целью повышения надежности на возможность более

высокотехнологичных методов визуализации (КТ, МРТ), а критерий ДЗЛК удален.

Между тем, в новом определении имеются и свои недостатки. В частности, способность прогнозировать смертность по-прежнему ограничена, хотя и немного точнее, т.к. основана на мета-анализе 4188 пациентов: «Берлинская» точность составила ROC AUC = 0,577 по сравнению с 0,536 для предшествующей системы оценки.

Рассматривался вопрос о внесении в новую систему вспомогательных переменных для тяжелого ОРДС. Их оценили, и выяснилось, что они не имеют дополнительной прогностической ценности и не были включены в определение. К ним были отнесены рентгенологические критерии тяжести, величина комплайенса и положительного давления конца выдоха. Берлинское определение не берет за основу этиологию и не учитывает фактор прямого или опосредованного повреждения легких.

Установлено, что использование вазопрессоров на момент постановки диагноза ОРДС связано с гораздо более высокой смертностью независимо от соотношения PaO_2/FiO_2 [107], но данный факт также не учитывается в последнем определении. Кроме того, не учитывалось и состояние водных секторов, в частности, интерстициального, при перегрузке которого возможно развитие сердечной недостаточности, что могло быть связано с большим числом неблагоприятных исходов.

Слабая сторона Берлинского определения также не позволяет выявлять пациентов превентивно, до констатации факта ОРДС, и, наконец, Берлинское определение имеет низкую чувствительность по сравнению с аутопсией: Thille A.W.с соавт. обнаружили, что Берлинское определение имело чувствительность 89% и специфичность 63% для выявления ОРДС, на основе вскрытий 356 пациентов с клиническими критериями ОРДС, используя доказательства диффузного альвеолярного повреждения, как золотой стандарт. Таким образом, лишь у 63% пациентов, которым диагностировался ОРДС прижизненно, на аутопсии авторы исследования находили морфологическое подтверждение [143].

Проблемой объективизации диагноза и тяжести ОРДС активно занимаются в последнее десятилетие и в России. Так, диагностике ОРДС на ранней его стадии посвящены исследования Мороза В.В. с соавт. Авторами установлено, что содержание сурфактантного протеина D в плазме крови информативно для диагностики ОРДС и его первой стадии у пациентов с тяжелыми инфекционными осложнениями критических состояний. Содержание сурфактантного протеина D в плазме крови на уровне 115,8 нг/мл было признано чувствительным и специфичным биомаркером ОРДС. В частности, содержание сурфактантного протеина D на уровне 253,0 нг/мл – биомаркером первой стадии ОРДС. Авторы считают, что оценка содержания сурфактантного протеина D в плазме крови открывает возможности для более обоснованного использования инвазивных методик у данной категории пациентов [32].

Большой вклад в дифференциальную диагностику и лечение вариантов ОРДС внес Власенко А.В., проведя дифференциальную диагностику ОРДС, вызванного прямым и опосредованным повреждением легких. Использование научно обоснованного и разработанного алгоритма дифференциальной диагностики и дифференцированного применения изученных респираторных, нереспираторных и фармакологических методов лечения ОРДС, позволило автору сократить продолжительность респираторной поддержки в среднем на 6,7 суток, инотропной и вазопрессорной поддержки в среднем на 5,7 суток, время пребывания в отделении реанимации в среднем на 9,2 суток, снизить частоту развития нозокомиальной пневмонии с 36,7% до 18,2%, уменьшить летальность с 40% до 21,2% [6; 7; 8].

Изучению ОРДС при тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травме посвящены работы Чурляева Ю.А., Каменевой Е.А. [21; 53]. Авторами верифицируются гемодинамические и биохимические маркеры и прогностические критерии тяжести течения ОРДС: гиподинамический тип кровообращения, тромбоцитопения, снижение фибринолитической активности, рост лактата, малонового диальдегида и С-реактивного белка в сыворотке крови. Тема ОРДС у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой не теряет своей актуальности по

причине высокой распространенности — 30% пациентов проходят через ОРДС [95].

Пандемия гриппа А/Н1N1 вызвала новый виток исследований, посвященных ОРДС. Так, Полушин Ю.С. с соавт. показали, что первичная вирусная пневмония, вызванная вирусом гриппа А/Н1N1, может привести к тяжелой дыхательной недостаточности с развитием ОРДС, обуславливающей высокую летальность, в том числе и у пациентов без выраженной сопутствующей патологии [37]. Авдеев С.Н. с соавт. подчеркнул тяжесть расстройств газообмена и морфологических изменений, установив наличие остаточных явлений у 23% пациентов спустя год от момента заболевания [1]. Немногочисленные публикации касались развития ОРДС при гриппе у беременных. В частности отмечалось, что у всех беременных тяжесть состояния определяла дыхательная недостаточность различной степени выраженности, а именно ОРДС. Смертельный исход, описанный авторами, был связан с сопутствующей патологией и развитием на этом фоне тяжелой формы гриппа, осложнившейся острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, отеком легких, отеком головного мозга [31].

Морфологическая картина часто дает ответы на вопросы клиницистов. Так, Пруткина Е.В. с соавт., исследуя парафиновые срезы легких 35 погибших во время эпидемии пациентов, установила особенности экспрессии дефензинов в легких при ОРДС на фоне гриппозной пневмонии. Биохимические маркеры также широко обсуждаются в плане ранней диагностики и прогноза тяжести [40]. Романова Е.Н. с соавт. показала, что лейкопения или нормоцитоз при ОРДС сменялись лейкоцитозом, что объяснялось массивным присоединением бактериальной инфекции. Также регистрировались лимфопения вследствие дефицита иммунитета, тромбоцитопения и ДВС. Выраженное увеличение трансаминаз, преимущественно за счет АСТ и повышение креатинфосфокиназы (КФК) свидетельствовали о наличии рабдомиолиза у наиболее тяжелой категории пациентов. Характерным являлось также реактивное повышение амилазы.

Снижение функциональной способности почек при ОРДС отражало повышенные уровни креатинина и мочевины в крови [45].

1.2. Острый респираторный дистресс синдром в акушерстве

В связи с тем, что в многочисленных исследованиях, посвященных ОРДС, беременность явилась критерием исключения, на данный момент количество опубликованных обзоров по ОРДС у акушерских пациентов крайне мало. Несмотря на успехи медицинских технологий и увеличение объема знаний в акушерской практике, ОРДС является одним из наиболее грозных и даже смертельных осложнений [94; 130; 133].

Анатомо-физиологические особенности дыхательной системы во время беременности оказывают определенную роль в развитии респираторных нарушений. Изменения, характерные для нормальной беременности, касаются всех систем организма и описываются как системные адаптационные изменения. Центральное место среди других прочих системных изменений при беременности занимает задержка жидкости в организме, главным образом, за счёт внеклеточной жидкости и увеличения объёма циркулирующей крови [46].

Органы дыхания, вместе с системой кровообращения, подвергаются весомой структурной перестройке. Увеличение ОЦК и компенсаторная вазодилатация вызывают полнокровие микроциркуляторного русла как верхних дыхательных путей, крупных и средних бронхов, так и респираторного отдела легких. Стратегическое положение легких как органа, через который проходит весь увеличенный сердечный выброс крови, предрасполагает к умеренному накоплению жидкости в интерстициальной легочной ткани. Подобная тенденция компенсируется уменьшением коллоидно-осмотического давления в интерстиции, а также большей емкостью лимфатических коллекторов в межуточной ткани легких, способствующих выводу излишней жидкости в лимфатическое русло. Однако включение этих дополнительных механизмов оттока интерстициальной

жидкости из легких уменьшает соответственно общий ресурс компенсации в тех ситуациях, когда развивается отек легких. Кроме респираторной функции легких, в гестационную перестройку включается и легочный кровоток как часть общей системы циркуляции крови. Параллельно с увеличением сердечного выброса происходит расширение просвета легочных артерий и емкости капиллярного русла альвеол, т.е. суммарное снижение сопротивления легочному кровотоку. Давление в правом желудочке сердца и в легочной артерии сохраняет нормальные константы. Вместе с тем при беременности происходит генерализованное снижение вазоактивности в легких, что предрасполагает к появлению парадоксальных гемодинамических реакций, например, снижению прессорной реакции на внутрилегочную гипоксию. Таким образом, органы дыхания беременной женщины подвергаются существенному морфофункциональному напряжению, что касается не только дополнительной дыхательной нагрузки, но и нереспираторных функций капиллярного русла альвеол, а также более интенсивного обмена интерстициальной жидкости [30].

Даже при физиологически протекающей беременности возможно развитие легочной гипергидратации. В нормальных условиях 10-15% внутрисосудистого объема жидкости вмещают легочные артерии, капилляры и вены (около 500–750 мл). В конце беременности внутрисосудистый объем воды в легких увеличивается до 1200 мл. Любая патология беременности, например, гестоз (преэклампсия), приводит к коллоидно-осмотическому дисбалансу и быстрому развитию отека легких. Так, характерный для преэклампсии артериолоспазм сопровождается увеличением тонуса прекапиллярных сфинктеров и генерализованным повреждением легочного эндотелия. В этих условиях дополнительная жидкость устремляется в интерстиций легочной ткани. Таким образом, высокий риск развития отека легких у беременных обусловлен как гестационным напряжением органов дыхания, так и патофизиологическими предпосылками для возникновения легочной гипергидратации [30].

В лечении акушерских пациентов с ОРДС, также как и у прочих пациентов, некоторые клинические условия являются общими значимыми факторами,

предрасполагающими к развитию синдрома. Среди них лидируют инфекция, аспирация, травма, сепсис и шок [15]. Кроме того, ОРДС у беременных, рожениц и родильниц может развиваться на фоне непосредственно акушерской патологии, такой как преэклампсия и эклампсия, Неллр-синдром, острая жировая дистрофия печени, массивное акушерское кровотечение, переливание крови и ее компонентов, акушерский сепсис, эмболия амниотической жидкостью [85]. В научной медицинской литературе прочно утвердился термин «ОРДС, ассоциированный с беременностью» - «pregnancy-associated ARDS», «pregnancy-related ARDS» [76; 77; 121]. Летальность при материнском ОРДС составляет 39,3%, но, по мнению исследователей, более половины случаев можно было предотвратить [75].

В связи с общей относительной молодостью акушерских пациенток и отсутствием у них большого числа других основных болезней, они, казалось бы, должны иметь лучший прогноз, чем большинство пациентов с ОРДС. Тем не менее, около 3-5% акушерских пациентов с острой массивной кровопотерей имеют осложнение в виде ОРДС и требуют интенсивной терапии. В ряде случаев она не ограничивается традиционной ИВЛ, а заканчивается экстракорпоральной мембранной оксигенацией [94; 130; 133].

Зачастую острая массивная кровопотеря и другие акушерские осложнения развиваются на фоне тромбофилии и других коагуляционных нарушений, нередко врожденных и трудно диагностируемых [56]. Вместе с тем известно, что и коагуляционные нарушения сами по себе вносят свой вклад в формирование ОРДС.

На сегодняшний день ни одна проблема в акушерстве не вызывает к себе столь пристального внимания как проблема преэклампсии и эклампсии. В общей популяции беременных женщин, частота преэклампсии составляет 5-10%, а эклампсии – 0,05%. Концепция материнского системного воспалительного ответа (maternal systemic inflammatory response – MSIR), развивающегося при преэклампсии, лежит в основе формирования полиорганной дисфункции, а развернутая клиническая картина преэклампсии тяжелой степени свидетельствует

о наличии полиорганной недостаточности с грубыми нарушениями кровообращения, тромбообразованием в сосудах микроциркуляции, проявляющихся клиникой органных повреждений в зависимости от вовлеченных органов – «мишеней» (ОРДС, ДВС, HELLP-синдром, ОПН и др.) [26].

В последние годы, не смотря на накопление данных об акушерском ОРДС, в литературе обычно можно встретить лишь описание отдельных клинических случаев [75; 77; 137; 144]. Систематизированы в основном результаты пандемии гриппа А/Н1N1, при которой заболеваемость беременных женщин была чрезвычайно высока [119]. Уроки пандемии А/Н1N1 продемонстрировали, что ни один препарат не доказал свою эффективность в предотвращении или лечении ОРДС: не оправдало себя раннее введение кортикостероидов, кетоконазола, симвастатина, ибупрофена и внутривенных антител к эндотоксинам [74; 111].

Гестационный пиелонефрит – одна из наиболее частых причин госпитализации беременных. Примерно в 20% случаев развиваются осложнения, которые включают анемию, бактериемию, синдром септического шока, острого респираторного дистресс синдрома, острой почечной недостаточности и требуют проведения ИВЛ, инфузионно-трансфузионной и антибактериальной терапии, сопровождаются внутриутробной задержкой роста и нередко заканчиваются преждевременными родами [88].

Таким образом, отмечается полиморфизм причин, приводящих к развитию ОРДС у акушерских пациенток, но работ, посвященных их систематизации и ранжированию по степени риска, нами не найдено. Не получен ответ на вопрос – имеются ли какие-либо особенности течения ОРДС в акушерстве, и в связи с какими физиологическими или патологическими состояниями можно прогнозировать развитие или прогрессирование ОРДС у беременных.

1.3. Диагностика острого респираторного дистресс синдрома в акушерстве

В большинстве случаев ОРДС у взрослых связан с пульмогенным сепсисом (46%), реже – с внелегочными причинами (33%) [102; 132; 141]. В диагностике

вероятности и тяжести течения на первом месте стоят факторы риска. Наиболее часто – это прямое повреждение легких (пневмония, травма, ингаляция агрессивной среды, легочная контузия) на втором месте – опосредованное повреждение (внелегочный сепсис, ожоги, связанное с трансфузией острое повреждение легких) [71; 90; 146]. Факторы считаются сходными у детей и беременных в силу повышенной гидрофильности тканей [157]. Фактически исследование Zimmerman J.J., с соавт. – это первый научный труд, в котором повышенная гидрофильность тканей беременных женщин ассоциируется с высоким риском развития ОРДС.

Диагностика ОРДС в акушерстве часто начинается с оценки тяжести основного критического состояния. Так, в исследовании Snyder С.С. пиелонефрит был наиболее распространенным, как этиологическая составляющая ОРДС в акушерстве в целом (37%) и острый респираторный дистресс синдром при нем был наиболее частым осложнением наряду с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Пациенты с септическим шоком и ОРДС имели значительно более тяжелые проявления диссеминированного внутрисосудистого свертывания ($p=0,01$), изменения психического состояния ($p\leq 0,001$), общего билирубина ($p=0,04$) и материнской смертности (30% против 0%, $p=0,03$) [140].

Поиск более точных ориентиров, чем представленные в «Берлинских дефинициях», для акушерских пациентов в доступной литературе результатов не дал. Возможно, суммация отдельных клинических случаев постепенно позволит провести более углубленные исследования.

В доступной нам литературе мы также не встретили работ, посвященных особенностям волемического статуса беременных в связи с развитием ОРДС. Не исключено, что специфическая гипергидратация малого круга кровообращения может быть предрасполагающей к развитию дистресса при любом стечении неблагоприятных факторов. Путь к решению данного вопроса лежит в плоскости изучения эпидемиологии ОРДС и состояний, предшествующих ему у беременных, рожениц и родильниц, а также в углубленной оценке волемического статуса при патологии беременности, в том числе при развитии ОРДС.

1.4. Стратегия интенсивной терапии острого респираторного дистресс синдрома в акушерстве

Исследования волевического статуса пациентов ОРИТ показали положительную корреляцию между гиперволемией и неблагоприятными исходами. Риск смерти был связан, наряду с повышенной инфекционной заболеваемостью, также и с более частым развитием ОРДС. В проспективном двойном слепом исследовании пациентов с ожидаемой продолжительностью пребывания в ОРИТ не менее 72 часов проводился анализ биоимпеданса тканей. Авторами было указано, что это сравнительно простой метод прикроватной диагностики рисков, связанных с гиперволемией и гипергидратацией [134]. Не исключено, что именно коррекция волевического статуса может являться перспективным методом интенсивной терапии ОРДС в акушерстве.

Внесосудистая вода легких повышена при ОРДС. Ее увеличение характерно для прямого повреждения легких и это ухудшает прогноз вне зависимости от причин развития и стадии ОРДС [15], тем не менее, акушерские причины в развитии ОРДС упоминаются в Российских клинических рекомендация по лечению ОРДС как менее частые, и связанные, в основном, с внелегочными причинами.

Большинство пациентов с ОРДС находится в состоянии ажитации и им необходимо проведение умеренной управляемой седации и нервно-мышечного блока в течение первых 48 часов от начала механической вентиляции легких [78; 142], в соответствии с практическими руководствами по интенсивной терапии сепсиса и ОРДС [84; 125].

Респираторная поддержка в различных режимах на сегодняшний день признана наиболее результативным методом временного протезирования функции внешнего дыхания, хотя у некоторых пациентов считается возможным поддерживать адекватный газообмен в легких при спонтанном дыхании с ингаляцией кислорода и положительным давлением конца выдоха, либо с помощью неинвазивной ИВЛ [10].

Неинвазивная вентиляция легких является вариантом респираторной поддержки без эндотрахеального доступа (через носовые или лицевые маски, шлемы) с использованием всех известных вспомогательных режимов вентиляции. В ряде клинических ситуаций данная методика имеет неоспоримые преимущества перед традиционной ИВЛ, так как приводит к снижению частоты нозокомиальных инфекций, осложнений и летальности [9]. В исследовании была использована методика, описанная в учебном пособии по неинвазивной масочной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности [33].

Режим СРАР (constant positive airway pressure) – это режим спонтанной вентиляции, при котором аппарат ИВЛ поддерживает постоянное одинаковое положительное давление в дыхательных путях и позволяет удерживать альвеолы в расправленном состоянии, предотвращая формирование ателектазов. При осуществлении пациентом вдоха клапан вдоха приоткрывается насколько необходимо для поддержания давления на заданном уровне. При выдохе приоткрывается клапан выдоха, из дыхательного контура высвобождая избыточный воздух.

Режим CMV (Controlled Mechanical Ventilation) представляет собой традиционную синхронизированную механическую вентиляцию с контролем по объему. Особенностью его является возможность проведения только у пациентов в седации и с миоплегией или с полным отсутствием попыток спонтанного вдоха. Это же является и недостатком режима – отсутствие инициативы пациента, что способствует развитию застойных явлений в легких в связи с монотонностью вентиляции, а попытки активных вдохов могут быть чреваты развитием баротравмы.

Режим с управлением по давлению или перемежающаяся принудительная вентиляция с контролем по давлению «Pressure controlled ventilation» (PCV), позволяет при управлении вдохом строго выдерживать предписанное давление в дыхательных путях, т.е. предел давления задается по факту применения данного способа управления вдохом. Другие пределы не устанавливаются. При

спонтанных вдохах аппарат ИВЛ также строго выдерживает предписанное давление в дыхательных путях.

Режим SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) – это чередование принудительных вдохов с самостоятельными. При этом принудительные вдохи выполняются по заданным параметрам, а спонтанные пациент делает в интервалах между принудительными. Если в течение определенного заданного времени пациент не сумел инициировать самостоятельный вдох и не сработал триггер пациента (Patient trigger), то производится аппаратный вдох.

Вентиляция с поддержкой по давлению, PSV (Pressure support ventilation), обеспечивает пациенту при каждом самостоятельном вдохе заданную величину инспираторного давления и переключается на выдох при уменьшении заданного потока. «PSV» хорошо переносится пациентами и широко используется в ходе прекращения респираторной поддержки.

Режимы Duo-PAP/APRV, BiLevel (разное название на разных респираторах) – это режимы спонтанной вентиляции на двух уровнях PEEP (PEEP low и PEEP high) с переключением с одного уровня давления на другой через заданные временные интервалы и обеспечивающие возможность спонтанного дыхания в течение всего дыхательного цикла. При этом на каждом уровне давления спонтанные вдохи могут быть поддержаны давлением («BiLevel»+ «PSV»).

Режим адаптивной поддерживающей вентиляции «ASV» (Adaptive Support Ventilation) позволяет обеспечить заданный объём минутной вентиляции, но не допустить развития частого поверхностного дыхания. Для достижения этой цели аппарат выполняет принудительные вдохи и поддерживает спонтанные вдохи пациента, как в режиме SIMV. Соотношение числа принудительных и спонтанных вдохов режим ASV устанавливает в зависимости от дыхательной активности пациента. Кроме того, аппарат выполняет коррекцию параметров принудительных и спонтанных вдохов от вдоха к вдоху (Dual Control Breath-to-Breath), как в режимах «PRVC» и «VS», т.е. аппарат меняет уровень давления

поддержки так, чтобы во время каждого вдоха доставлять целевой дыхательный объём. Фактически режим позволяет достичь двух целей: обеспечить целевой объём минутной вентиляции и дыхательный объём при частоте дыханий, физиологичных для данного пациента.

Маневр раскрытия легких или рекрутирования альвеол с кратковременным повышением инспираторного давления и объема используется в респираторной медицине с целью открытия коллабированных альвеол. Эта методика достаточно агрессивна и опасна, как в отношении влияния на гемодинамику, так и значительно повышающая риск развития баро- и волюмотравмы. В связи с этим, данную процедуру необходимо выполнять в условиях полного комплексного респираторного и гемодинамического мониторинга. Данные сравнительной безопасности и эффективности этого приема противоречивы, оптимальная методика не разработана. На сегодняшний день маневр рекрутирования альвеол для рутинного применения не рекомендован [15].

Критерием адекватности выбранных параметров ИВЛ является оптимизация кислородного статуса, т.е. отсутствие роста потребления кислорода при увеличении его доставки, улучшение биомеханики дыхания, стабилизация на приемлемых показателях газов крови. При формировании параметров ИВЛ также рекомендуется опираться на принципы уменьшения повреждающего влияния респираторной поддержки на органы и системы (прежде всего, на легкие) за счет снижения ее агрессивности и продолжительности применения [10].

Настройки респиратора для поддержания газообмена, как правило, регулируются с целью достижения сатурации в пределах от 88 до 95% с пиковым инспираторным давлением 30 см H₂O или менее, чтобы избежать баротравмы. Клинические руководства рекомендуют поддержание артериального рН в пределах от 7,30 до 7,45, хотя пациенты в некоторых научных испытаниях удовлетворительно переносили гиперкапнию при рН до 7,15 [123; 15].

Также на сегодняшний день утвердилась концепция низких дыхательных объемов: 6 мл/кг м.т., что дает преимущества перед традиционными – от 10 до 15 мл/кг м.т. [78; 123; 148]. В исследованиях Briel M. С соавт. и Cho Y.J. с соавт.

было показано, что высокое положительное значение давления в конце выдоха (12 см Н₂О или более) связано со снижением смертности по сравнению с более низкими значениями от 5 до 12 см Н₂О [73; 78]. Между тем, согласно Берлинским дефинициям и Российским клиническим рекомендациям 2016 года, выбор РЕЕР должен быть минимально достаточным для обеспечения максимального рекрутирования альвеол и минимального их перераздувания [15].

Ограничительное отношение сегодня рекомендуется и к терапии жидкостью, что связывают с сокращением дней на ИВЛ и сроков пребывания в ОРИТ [151]. Особое значение придается отрицательному балансу жидкости, особенно в первые сутки интенсивной терапии, что ассоциируется с улучшением функции легких [70]. Из-за возможных осложнений катетеризации легочной артерии, центральный сосудистый доступ обычно не рекомендуется и должен устанавливаться только при необходимости и самым опытным специалистом [128].

Перспективным направлением в терапии ОРДС является использование глюкокортикоидов. Активный выброс провоспалительных факторов при ОРДС приводит к быстрой потере мышечной массы, в частности, дыхательной мускулатуры и атрофии диафрагмы [98; 105; 122]. Слабость дыхательной мускулатуры приводит к негативным долгосрочным последствиям, в частности, оказывает влияние на продолжительность лечения и на 12-месячную выживаемость [98].

Исследования, посвященные терапии глюкокортикоидами, показали, что применение их в низких и умеренных дозах приводит к снижению транскрипции воспалительных цитокинов, более быстрому разрешению системного и легочного воспаления, что, в конечном итоге, приводит к уменьшению количества дней механической вентиляции и снижению смертности [136; 138; 113]. В недавнем систематическом обзоре MeduriG.U. с соавт. с высокой достоверностью показали, что применение глюкокортикоидов сократило время до экстубации, продолжительность механической вентиляции, а также привело к снижению госпитальной смертности на 24% [113]. Между тем, ряд рекомендаций ссылаются

на неточности метаанализа, посвященного глюкокортикоидной терапии ОРДС и противоречивость полученных результатов. Большинство руководств не рекомендуют ее применение [64; 79; 131; 142]. Когда анализ был скорректирован в отношении дисбаланса на исходном уровне, разница в смертности потеряла значение (25,6 против 13,2%; $p = 0,325$). В любом случае анализ глюкокортикоидной терапии ОРДС должен иметь веское патофизиологическое обоснование [112; 145]. В Российских клинических рекомендациях по лечению тяжелой внебольничной пневмонии указано, что нет оснований для рутинного использования глюкокортикоидов у пациентов без признаков рефрактерного септического шока [54].

В последние 3 года активно развивается концепция заместительной дыхательной терапии с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации. Данная методика уже вошла в стандарты лечения в современных руководствах по интенсивной терапии ОРДС [78; 142]. В 2016 году опубликован обзор 332 статей, посвященных ЭКМО при беременности, из которых удалось оценить данный метод в общей сложности у 45 пациенток. Наиболее частым было проведение ЭКМО при ОРДС, осложнившим грипп АН1N1 ($n=33$), реже показания формулировали при ОРДС другой этиологии. Метод признан эффективным и относительно безопасным для матери и плода. Максимальный срок катамнеза составил 6 лет [116]. Не отрицается и использование оксида азота, но исследования немногочисленны и в основном подчеркивают транзиторный эффект терапии без влияния на смертность [62; 142].

Несмотря на обилие современных руководств по интенсивной терапии ОРДС, посвященных данной проблеме в акушерстве, нет описания каких-либо особенностей и нюансов, связанных с периодом родов или ранним послеродовым периодом, во время которых происходят значительные изменения как волемиического статуса, так и многих других систем (гемостаза, гормональной, выделительной и других).

Спорным остается вопрос о необходимости родоразрешения при развитии ОРДС во время беременности. Есть мнение, что раннее родоразрешение значительно улучшает прогнозы как для матери, так и для плода [101].

Среди традиционных методов лечения, помимо ИВЛ и ограничения инфузии упоминаются сурфактанты, но конкретного заключения по эффективности их применения не приводится [86]. В Российских клинических рекомендациях по ОРДС сурфактанты не рекомендованы для повседневной клинической практики. При прямом повреждении легких возможно применение сурфактантов при четком соблюдении методологии введения препарата и оценки соотношения «риск-польза» [15]. Между тем, многими авторами отмечается повреждение и недостаток легочного сурфактанта при ОРДС, изменения в составе фосфолипидов, жирных кислот, нейтральных липидов и дисбалансе в синтезе легочного сурфактанта альвеолоцитами II типа [93; 156].

Легочный сурфактант (ЛС) представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия, обеспечивая при этом снижение сил поверхностного натяжения на внутренней стенке альвеолы и предотвращая «схлопывание» альвеол в конце выдоха. Легочный сурфактант представлен практически одинаковым составом у всех млекопитающих и включает в себя около 90% липидов, преимущественно фосфолипидов и 10% белков-апопротеинов. Липидная фракция сурфактанта представлена преимущественно фосфолипидами: дипальмитоил-фосфатидил-холином (ДПФХ) - 45%, фосфатидил-холином – 25%, фосфатидил-глицеролом (ФГ) – 5%, остальные фосфолипидами – 5%. Белковые компоненты представлены гидрофобными сурфактант-ассоциированными белками (САБ) SP-B и SP-C, которые обеспечивают процессы снижения поверхностного натяжения и гидрофильными SP-A и SP-D, участвующими в антиинфекционной защите легких [17; 81].

Выполненные на протяжении последних 10 лет исследования, в частности в области биофизики поверхностно-активных веществ, подтвердили, что дисфункция поверхностно-активного вещества легкого может быть

компенсирована экзогенным путем. Многочисленные исследования на животных с ОРДС показали, что функция дыхания и механические свойства легких могут быть улучшены путем введения экзогенного поверхностно – активного вещества. В отличие от респираторного дистресс синдрома новорожденных, при котором имеет место исходное отсутствие сурфактанта на поверхности альвеолы, у взрослых имеют место более сложные изменения профиля фосфолипидов и жирных кислот, понижены уровни многослойных крупных поверхностных агрегатов, а миграция белков плазмы в альвеолярный просвет, индуцируемая медиаторами воспаления, вместе с повреждением альвеолоцитов II типа, поддерживает пониженный уровень легочного сурфактанта [42; 43; 44; 91; 92; 93]. Эти фундаментальные исследования легли в основу применения сурфактант-терапии в клинической практике.

Заместительная терапия сурфактантом сегодня является довольно рутинным вмешательством в ОРИТ новорожденных, она служит спасительной мерой в плане профилактики или лечения респираторного дистресс синдрома у новорожденных и недоношенных детей. Тем не менее, практические потребности привели к расширению показаний и использованию экзогенных сурфактантов у взрослых пациентов с острой дыхательной недостаточностью.

В настоящее время все препараты экзогенного легочного сурфактанта, представленные на рынке, могут быть разделены на синтетические и природные. Синтетические препараты (Exosurf, Glaxo-Wellcome, США; ALEC, Britanica, Великобритания) содержат один ДПФХ или его смесь с ФГ, и не содержат белка. Синтетические препараты нового поколения содержат те же фосфолипиды и рекомбинантные белки группы «В» или «С» (Venticute, Вук Pharmaceuticals, Германия; Surfaxin, Discovery Laboratories Inc., США). Природные препараты делятся на две группы: модифицированные и не модифицированные. Модифицированные (Surfacten, Tokyo Tanabe, Япония; Survanta, Ross/Abbott Lab, США; Curosurf, Chiesi Farmaceutici, Италия) получают путем добавления тех или иных компонентов к очищенным липидным экстрактам лаважной жидкости или ткани легкого. Не модифицированные препараты (Alveofact, Thome GmbH,

Германия; Infasurf, Forrest Labs, США; BLES, Biochemicals, Великобритания-Канада; Сурфактант БЛ, Биосурф, Россия) получают из легких крупного рогатого скота или свиней. Они содержат специфические сурфактант-ассоциированные белки SP-B и SP-C и все классы фосфолипидов легочного сурфактанта.

Единственным препаратом легочного сурфактанта, разрешенным для лечения ОРДС у взрослых, является отечественный природный препарат Сурфактант-БЛ, разработанный в ЦНИРРИ МЗ РФ совместно с компанией «Биосурф».

Власенко А.В., Баутин А.Е., Осовских В.В., Почепень О.Н., Алексеев А.М. и другие авторы в своих исследованиях показали высокую эффективность проведения сурфактант-терапии с использованием Сурфактанта БЛ при ОРДС у пациентов различного профиля [3; 6; 38].

На сегодняшний день методы и показания для проведения заместительной почечной терапии, в частности постоянной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ), представлены в литературе в основном при остром повреждении почек, тогда как внепочечные показания признаются только при сепсисе на фоне полиорганных расстройств. ПВВГФ и гемодиализ являются наиболее предпочтительными методами ЗПТ, позволяющими вместе с жидкостью удалять средние и крупные молекулы, являющиеся медиаторами воспаления.

Мнения ученых об использовании гемофильтрации при сохраненной функции почек весьма противоречивы. Имеются отдельные исследования, где упоминается высокообъемная вено-венозная гемофильтрация, которая может приводить к улучшению оксигенации, уменьшению внесосудистой воды легких, снижению продолжительности ИВЛ и летальности без очевидного влияния на гемодинамику [61; 70; 154]. Несмотря на то, что в современных руководствах особое значение придается отрицательному гидробалансу, в ряде случаев (например, острая массивная кровопотеря, эмболия околоплодными водами) в акушерской практике отрицательный гидробаланс поддерживать невозможно, а порой и опасно. Именно в подобных ситуациях ЗПТ может решить проблему улучшения газообмена в легких.

Таким образом, ОРДС в акушерстве является недостаточно изученной проблемой. Современные руководства по интенсивной терапии ОРДС не уделяют внимания особенностям оказания помощи акушерским пациентам, не изучены основные механизмы развития ОРДС у беременных. В доступной литературе нами не получено ответа на вопрос о причинах и особенностях формирования нарушений биомеханики дыхания, гемодинамики и транспорта кислорода в условиях измененного волемического статуса беременных, рожениц и родильниц. Отсутствие достаточной аргументации для, казалось бы, перспективных методов лечения, таких, как заместительная сурфактант-терапия, сроки ее начала и группы с предполагаемым наилучшим ответом на лечение, заместительная почечная терапия, и ее предполагаемая результативность, изучение волемического статуса и методов его коррекции при ОРДС стали поводом для проведенного нами исследования.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинической базы и пациентов, включенных в исследование

2.1.1. Характеристика клинической базы

Работа выполнена в Тюменском государственном медицинском университете и ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень), обеспечивающим прием пациенток г. Тюмени и Тюменской области с осложненным течением беременности, родов и послеродового периода. Контрольная клиническая группа находилась под наблюдением в двух многопрофильных стационарах – ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» и ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» г. Тюмени. Все представленные стационары являются учреждениями здравоохранения наиболее высокотехнологичного уровня оказания медицинской помощи.

2.1.2. Дизайн исследования

Исследование построено по принципу нерандомизированного, проспективного, контролируемого, наблюдательного, когортного, с использованием единого протокола оказания медицинской помощи.

Критерии включения в основную группу:

- беременные, роженицы и родильницы;
- в возрасте от 16 до 40 лет;
- с отсутствием декомпенсированной сопутствующей патологии;
- находящиеся в отделении реанимации более 5 суток;

— развившие ОРДС от легкой до тяжелой степени согласно критериям диагностики в соответствии с клиническими рекомендациям «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома», утвержденными Общероссийской Федерацией анестезиологов и реаниматологов» в 2015 г.

Критерии исключения:

— несоответствие критериям включения.

Критерии включения в контрольную группу:

— пациентки женского пола не акушерского профиля;

— в возрасте от 16 до 40 лет;

— с отсутствием декомпенсированной сопутствующей патологии;

— находящиеся в отделении реанимации более 5 суток;

— развившие ОРДС от легкой до тяжелой степени согласно критериям диагностики, в соответствии с клиническими рекомендациям «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома», утвержденными Общероссийской Федерацией анестезиологов и реаниматологов» в 2015 г.

Критерии исключения:

— несоответствие критериям включения.

Все этапы исследования были согласованы с этическим комитетом Тюменского государственного медицинского университета, с больничным этическим комитетом и лично с каждым пациентом.

2.1.3. Характеристика пациентов, включенных в исследование.

Беременные, роженицы и родильницы (основная группа)

Исследование проводилось с 2009 по 2014 год в основной и контрольной группах. Основную группу составили 41 беременная и родильница Тюменской области, госпитализированная в ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г.Тюмень), из них 13 пациенток (31,7%) были переведены транспортом Центра медицины

катастроф из межрегиональных перинатальных центров и других медицинских организаций Тюменской области. 4 пациентки (9,8%) являлись мигрантами – лицами без гражданства РФ, не состоявшими на учете в женской консультации (табл. 1).

Таблица 1 — Распределение пациенток основной группы по месту жительства и гражданству

Место жительства	Жители города Тюмени, п, %	Жители Тюменской области, п, %
	28(68,7%)	13 (31,7%)
Гражданство	Граждане России	Лица без Российского гражданства (мигранты)
	37 (90,2 %)	4(9,8%)

При появлении признаков дыхательной недостаточности со снижением $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт.ст. все беременные пациентки с внебольничной пневмонией (n=14), тяжелой преэклампсией и эклампсией (n=10), были родоразрешены в экстренном порядке, у остальных пациенток (n=17) признаки дыхательной недостаточности появились в ближайшем послеродовом периоде. Таким образом, все пациентки акушерского профиля на этапах интенсивной терапии были родоразрешены.

В структуре экстрагенитальной патологии, имевшей место у женщин до наступления настоящей беременности, лидировала компенсированная, так называемая «мягкая» артериальная гипертензия, на долю которой пришлось 21,9%. На втором месте была избыточная масса тела и анемия (19,5%), на третьем — никотиновая зависимость (12,2%). Также имели место хроническая венозная недостаточность (7,3%), гепатит С, нетоксический диффузный зоб и сахарный диабет (по 4,9%). Лишь 19,5 женщин (8%) до наступления настоящей беременности были полностью здоровы (табл. 2).

Таблица 2 — Структура и частота экстрагенитальных патологических состояний, имевшихся у женщин до наступления настоящей беременности, n=41

Патологический процесс	Частота развития	%
Артериальная гипертензия	9	21,9
Избыточная масса тела	8	19,5
Анемия	8	19,5
Никотиновая зависимость	5	12,2
Хроническая венозная недостаточность	3	7,3
Гепатит С	2	4,9
Нетоксический диффузный зоб	2	4,9
Сахарный диабет II типа	2	4,9
Сахарный диабет I типа	1	2,4
Без патологии	8	19,5

Среди основных причин развития ОРДС у беременных, рожениц и родильниц, вошедших в исследование, доминировала инфекционная патология: внебольничная пневмония, грипп, ОРВИ — в 34,1% случаев. Второе место поделили массивная кровопотеря и тяжелая преэклампсия/эклампсия (24,4%). На третьем месте был сепсис (7,3%). Среди прочих причин были эмболия околоплодными водами и аспирация желудочным содержимым (по 4,9%). В 12,2% случаев отмечались конкурирующие причины (табл. 3).

Таблица 3 — Структура ведущей причины развития ОРДС у беременных, рожениц и родильниц, вошедших в исследование, n = 41

Патологические состояния	n	%
Внебольничная пневмония, ОРВИ, грипп	14	34,1
Острая массивная кровопотеря	10	24,4
Тяжелая преэклампсия/эклампсия	10	24,4
Сепсис	3	7,3
Аспирация желудочного содержимого	2	4,9
Эмболия околоплодными водами	2	4,9

2.1.4. Характеристика пациентов, включенных в исследование.

Не акушерские пациентки (группа контроля)

Группу контроля составили 32 пациентки общего профиля, получавшие помощь в ГБУЗ ТО «ОКБ №1» и ГБУЗ ТО «ОКБ №2» г. Тюмени. Средний возраст женщин составил $33,08 \pm 0,8$ лет. 30,4% из них до наступления настоящего заболевания были здоровы, 21,7% имели никотиновую зависимость, по 17,4% приходилось на артериальную гипертензию, избыточную массу тела и анемию, у 13% имелись гепатит С или сахарный диабет II типа, 4,3% страдали хронической венозной недостаточностью. Иногда патологические состояния были в сочетании (табл. 4).

Таблица 4 — Структура и частота экстрагенитальных патологических состояний, имевшихся у не акушерских пациенток группы контроля, n=32*

Патологический процесс	Частота развития	%
Никотиновая зависимость	7	21,9
Артериальная гипертензия	5	15,6
Избыточная масса тела	5	15,6
Анемия	5	15,6
Гепатит С	4	12,5
Сахарный диабет II типа	4	12,5
Хроническая венозная недостаточность	2	6,25
Без патологии	9	28,1

Примечание: * — возможно сочетание патологических состояний.

Среди причин развития ОРДС в группе небеременных пациенток доминировала внебольничная пневмония, ОРВИ, грипп (53,1%). На втором месте был абдоминальный сепсис (25,0%) на третьем — острая массивная кровопотеря (табл. 5).

Таблица 5 — Основные причины развития ОРДС у не акушерских пациенток группы контроля, n = 32

Патологические состояния	n	%
Внебольничная пневмония, ОРВИ, грипп	17	53,1
Острая массивная кровопотеря	6	18,8
Сепсис	8	25,0
Аспирация желудочного содержимого	1	3,1

2.2. Методы интенсивной терапии

2.2.1. Методика проведения искусственной вентиляции легких

Для протезирования функции дыхания использовали аппараты «Hamilton C2», «Hamilton G5» (Hamilton Medical, Швейцария), «Puritan Bennet 840», (Covidien, США), «Servo-s», «Servo-i» (Maquet, Швеция), позволяющие проводить интеллектуальную ИВЛ в различных режимах в зависимости от клинической картины и стадии ОРДС, а также неинвазивную ИВЛ.

Респираторную поддержку на этапе максимальных нарушений оксигенации начинали, как правило, с принудительных режимов вентиляции с контролем по объему (CMV) или по давлению (PC). В режиме с управляемым объемом использовали преимущественно нисходящую форму инспираторного потока. Пиковое инспираторное давление стремились использовать не выше 30 см H₂O. ПДКВ выбирали эмпирически или с учетом графического мониторинга вентиляции на 2 см выше нижней точке перегиба на петле давление-объем. Уровень давления, соответствующий верхней точке перегиба, считался допустимым уровнем пикового давления (рис.1).

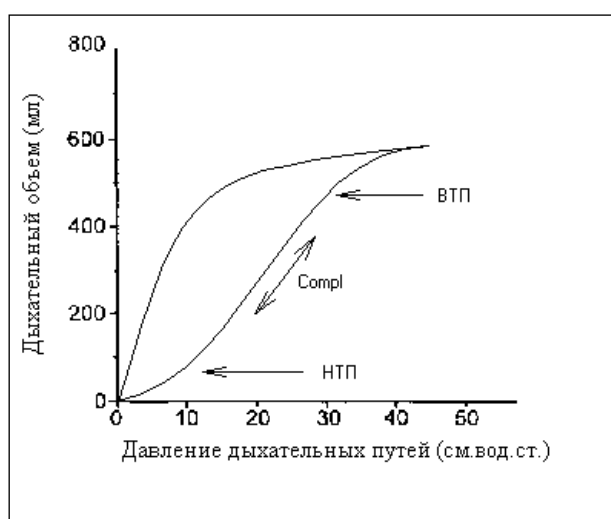


Рисунок 1 — Статическая петля «давление-объем». ВТП — верхняя точка перегиба; НТП — нижняя точка перегиба

Дыхательный объем в большинстве случаев определялся в пределах 6-8 мл/кг. FiO_2 устанавливали достаточным для поддержания SpO_2 более 90%. В случаях, когда предполагалось проведение ИВЛ более 6-7 суток, выполняли дилатационную трахеостомию. ИВЛ в положении на животе не использовали из-за опасности перегиба эндотрахеальной трубки и непреднамеренной экстубации, но активно применяли изменение положения тела каждые 2-3 часа, с поворотами на бок.

При появлении самостоятельного дыхания, отсутствии психомоторного возбуждения, возможности продуктивного контакта с больной, старались как можно раньше переводить пациентов на вспомогательные режимы вентиляции (SIMV, PSV, ASV) с последующим переводом на спонтанную вентиляцию (CPAP, DuoPAP, BiLevel).

При гемодинамической стабильности у 25 пациентов (33,8%) использовали метод рекрутирования альвеол или маневр «открытия легких», с кратковременным повышением PEEP до 20 см вод.ст.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки выполняли при появлении клинической картины дыхательной недостаточности, затем в зависимости от показаний, в основном через 1 или 2 суток.

2.2.2. Характеристика используемого сурфактанта и методика проведения сурфактант-терапии

Для проведения сурфактант-терапии использовался отечественный препарат Сурфактант БЛ (Биосурф, С-Петербург, Россия), который получают из легких крупного рогатого скота. Конечный продукт содержит 75-82% фосфолипидов, 5-6% нейтральных липидов, 9-11% свободного холестерина и его эфиров, 1,8-2,5% SP-B и SP-C (суммарно). Препарат содержит семь классов фосфолипидов, преимущественно фосфатидилхолины (ФХ) — 62-70%, из которых наиболее важный ДПФХ — 63-66%. ДПФХ содержит две насыщенные пальмитиновые кислоты и характеризуется температурой фазового перехода (твердый — жидкий

кристалл), равной $41,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, благодаря чему в легких млекопитающих ДПФХ находится в твердо кристаллическом состоянии. Кроме того, Сурфактант БЛ содержит около 2,5% сурфактант-ассоциированных белков, в отличие от синтетических аналогов [42].

Применяли три метода введения препарата с предварительной тщательной, но не травматичной санацией трахеобронхиального дерева и обязательным введением миорелаксантов:

1. Эндобронхиальное введение с помощью фибробронхоскопа (по 150 мг в каждый бронх с интервалом в 12 часов);

2. Эндотрахеально болюсно через катетер над кариной в положении пациентки на боку с целью преимущественного введения препарата в один бронх. Во избежание преждевременной эвакуации препарата из бронха введение сурфактанта в противоположный бронх выполняли не ранее 30-60 мин. от предшествующего введения;

3. Ингаляционно через небулайзер по 75 мг с интервалом в 12 часов.

Суточная доза составляла от 3-6 до 12 мг/кг.

Сурфактант-терапию продолжали до стойкого улучшения показателей оксигенации, в среднем в течение 2-3 суток.

Эмульсию Сурфактанта-БЛ готовили строго в соответствии с рекомендациями производителя. Показания к применению экзогенного сурфактанта не отличались от таковых для всех пациентов Тюменской области [55]:

- пребывание пациента в реанимационном отделении;
- применение ИВЛ;
- сатурация ниже 92%, применение FiO_2 более 0,5 в течение 12 часов без эффекта;
- снижение индекса оксигенации менее 200-250 мм рт.ст., по превентивным показаниям – и с более высокими цифрами;
- отсутствие у пациента внутрилегочных факторов, отягощающих течение дыхательной недостаточности (ателектазы, пневмоторакс, бронхообструкция).

2.2.3. Методика проведения заместительной почечной терапии

Заместительная почечная терапия проводилась аппаратом «Aquarius», (Edwards Lifesciences, Германия) в режиме постоянной вено-венозной гемофильтрации. Продолжительность сеансов составила от 10 до 48 часов ($20,7 \pm 1,6$ час.), скорость забора жидкости устанавливалась от 250 до 500 мл/час, в среднем $354,5 \pm 67,9$ мл/час, в первые сутки забирали 6238 ± 812 мл, в последующем около 4876 ± 602 мл ($4580 - 9883$ мл). Скорость кровотока соответствовала $165,7 \pm 26$ мл/мин ($100 - 200$ мл/мин). Скорость замещения от 35 до 50 мл/кг/час. Объем замещения в среднем соответствовал 46072 ± 4671 мл. Сосудистый доступ обеспечивался катетеризацией одной из центральных вен двухпросветным катетером 12-14 Fr 16-20 см (ARROW).

Применялась антикоагуляция нефракционированным гепарином от 500 до 1000 ед. в час или низкомолекулярными гепаринами, режим введения которых зависел от клинических особенностей больной и инструкции к препарату. При высоком риске кровотечения ПБВГФ проводилась без применения антикоагулянтов или с цитратной антикоагуляцией. В качестве диализирующего раствора использовали бикарбонатный буферный раствор «Accusol, K+ 4» (Baxter Healthcare, Швейцария), гемофильтр (диализатор) для низкообъемной и высокообъемной гемофильтрации и гемодиализации «Aquamax HF 19» (Edwards Lifesciences LLC, США).

2.2.4. Базисная терапия

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводилась многокомпонентная интенсивная терапия, включающая в себя:

— стратегию ограничения жидкости, поддерживающую минимально возможный уровень волемии для обеспечения стабильности гемодинамики;

— улучшение бронхолитической активности и повышение мукоцилиарного клиренса путем ингаляционного введения амброксола (15-45 мг/сут.) и беродуала (3-4 мл/сут.);

— антибактериальную терапию с использованием цефалоспоринов III и IV поколения, карбопенемов (меропенем, имипенем), макролидов (сумамед 500 мг/сут.), фторхинолонов (левофлоксацин 1000 мг/сут.), линезолида (1200 мг/сут.); при получении данных микробиологического исследования, при неэффективности эмпирической терапии, проводили коррекцию антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры; при тяжелых генерализованных инфекциях использовали антибиотики в максимальных дозах;

— коррекцию гемодинамики, при низких значениях АД проводили с использованием инотропов и вазопрессоров, начинали с инфузии дофамина в дозе 5-10 мкг/кг/мин или добутамина в дозе 5-15 мкг/кг/мин.; при неэффективности этих препаратов добавляли норадреналин в дозе 0,1-0,3 мкг/кг/мин.;

— нутритивную поддержку обеспечивали парентеральным, энтеральным или смешанным способом с использованием растворов для парентерального питания, включающих аминокислоты, жировую эмульсию и декстрозу (Кабивен, Нутрифлекс) и сбалансированными по основным нутриентам смесями для зондового кормления (Фрезубин, Нутрикомп, Нутризон); энергетическая ценность питания составляла не менее 1700- 2000 ккал/сут.;

— профилактику тромбогеморрагических осложнений обеспечивали введением клексана в дозе 80-160 мг/сут. или нефракционированного гепарина от 15 до 20 тыс.ед./сут.;

— симптоматическая терапия включала в себя: гемотрансфузии (при уровне $Hb < 80$ г/л), плазматрансфузии (при наличии признаков гипокоагуляции), обезболивание (морфин, промедол, нестероидные противовоспалительные средства), медикаментозную седацию (транквилизаторы, тиопентал натрия, пропофол), гепатопротекторы (гептрал), блокаторы протонной помпы (омепразол), блокаторы H_2 рецепторов (квamatел).

2.3. Характеристика клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования

2.3.1. Исследование центральной и периферической гемодинамики и состояния водных секторов организма

Мониторный контроль в палате интенсивной включал регистрацию ЭКГ, неинвазивное измерение АД, ЧСС, ЧД, пульсоксиметрию. Мониторинг обеспечивался с помощью систем M3046 AIntelliVue MP-40, IntelliVue MP-50 (Philips, США), Dash 2000» (General Electric, США), «Datex Ohmeda» (GE Healthcare, США). Кроме того, проводилась термометрия, измерение центрального венозного давления, почасовой контроль диуреза и дренажных потерь. Для углубленной оценки центральной и периферической гемодинамики и состояния водных секторов организма применяли монитор центральной гемодинамики и оценки водных секторов организма Диамант М.

Аппарат «Диамант М» является компьютеризированным программно-аппаратным комплексом, основанным на автоматизированной обработке сигнала интегральной реографии тела человека по М.И. Тищенко. В состав комплекса входит реомонитор «Диамант», объединивший реограф, аналого-цифровой преобразователь в едином конструктивном блоке, персональный компьютер, комплект кабелей, электродов и пакет программных средств. Названия и обозначения величин, непосредственно измеряемых при биоимпедансометрии, заимствованы из теории электрических цепей переменного тока. Метод зарекомендовал себя как высокоточный и открывающий новые возможности в описании процессов жизнедеятельности организма человека [20].

Мониторинг центральной гемодинамики и жидкостных секторов организма на основе тетраполярной реовазографии и импедансометрии, которая возможна также при использовании аппарата «Диамант М», является неинвазивным и, по мнению некоторых авторов, полученные значения вполне сопоставимы с

термодилуционными и ультразвуковыми методиками. Доминирующая тенденция сегодняшних ОРИТ — это отказ от инвазивности во всех ситуациях, где это только возможно, даже при условии сознательной потери некоторого количества диагностической информации. По этой причине термодилуции все чаще предпочитают эхолокационные и импедансометрические методы [29].

Среди наиболее значимых показателей, получаемых с помощью аппарата «Диамант М» можно выделить основные: среднее значение ударного (систолического) объема левого желудочка (УОК, мл); ударный индекс (УИ, $\text{мл}\cdot\text{м}^2$), который определяется отношением УОК к площади поверхности тела (ППТ); фактический минутный объем кровообращения (МОКф, $\text{л}\cdot\text{мин}^{-1}$); сердечный индекс — отношение МОКф к ППТ (СИ , $\text{л}\cdot\text{мин}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$). Для оценки волемического статуса использовали показатели объема общей жидкости организма (ООЖ), внутриклеточной (ВнукОЖ), внеклеточной жидкости (ВнекОЖ), объема циркулирующей крови (ОЦК), объема плазмы (ОП), объема эритроцитов (ОЭ), определенные методом биоимпедансометрии, а также отклонения этих показателей от рассчитанной должной индивидуальной величины (%), импеданс тканей тела человека (ИМ).

Обработка сигнала ИРГТ по методике М.И. Тищенко включает в себя вычисление еще нескольких показателей: коэффициента резерва, коэффициента интегральной тоничности, коэффициента дыхательных изменений, показателя напряженности дыхания, показателя гемодинамической обеспеченности, показателя стабилизации тонуса и др., которые не имеют клинических эквивалентов и не использовались в нашем исследовании.

Среди показателей, не используемых в рутинной практике врачей intensivистов, хочется обратить внимание на импеданс тканей и показатель баланса.

ИМ — импеданс тканей — базисное сопротивление тканей тела человека при прохождении через них электрического тока. Измеряется на рабочей частоте зондирующего тока 28, 115 и 230 кГц. Импеданс тканей организма зависит от

множества физиологических условий, основным из которых является состояние кровообращения, в частности кровенаполнение сосудов. Зависимость импеданса тканей организма от частоты переменного тока позволяет оценить жизнеспособность этих тканей, что важно знать, например, при трансплантации тканей и органов. В мертвой ткани мембраны клеток разрушены и ткань обладает лишь активным сопротивлением, в то время как импеданс живой ткани складывается из активного и емкостного сопротивлений. Различие в частотных зависимостях импеданса получается и у здоровой, и у больной ткани. Таким образом, величина импеданса может свидетельствовать о жизнеспособности ткани и о наличии процесса патологического апоптоза.

ПБ — показатель баланса - (отражает изменения количества внеклеточной жидкости (ВКЖ) по отношению к должным величинам. Норма- $1,0 \pm 0,1$, ПБ $>1,25$ свидетельствует о развитии отеков или секвестров.

Применялись электроды, наложенные дистально на руки и ноги. Поскольку ток в основном идет через ткани с наибольшей проводимостью, общее сопротивление зависит в основном от тех сегментов, на которых сопротивление току наибольшее — это руки и ноги, в меньшей степени туловище (рис.2).

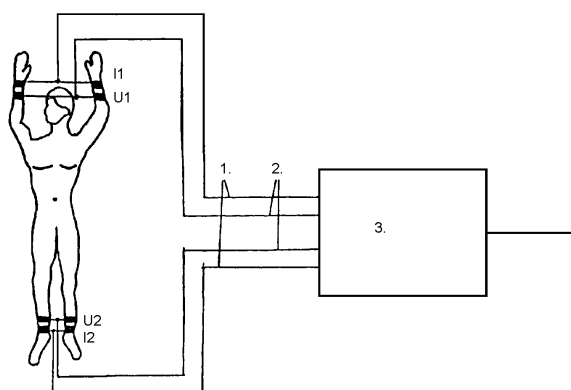


Рисунок 2 — Схема расположения электродов при регистрации ИРГТ, где I1,2 — токовые электроды; U1,2 — потенциальные электроды. 1 — токовые провода; 2 — потенциальные провода; 3 — реограф

ИРГТ представляет собой монофазную кривую, имеющую характерные черты объемной сфигмограммы. На ней хорошо выражены анакротический подъем и диастолический спад, на котором имеется инцизура и диастолический подъем различной у разных людей выраженности (рис.3).



Рисунок 3 — Интегральная реограмма тела

2.3.2. Получение и интерпретация лабораторных данных

Получение лабораторных данных включало ежедневный или более частый (при наличии показаний) контроль общего анализа крови, биохимии и коагулограммы с использованием биохимического фотометра CLIMAMS-15, анализатора ЭКСПРЕСС-CardiacReader, биохимического экспресс-анализатора Reflotron Plus, коагулометра 4-канального автоматического, анализатора газов крови ABL800 и ABL850, биохимического анализатора BS 120, гематологического анализатора автоматического с полной дифференциацией лейкоцитов Sismex XS-1000, автоматического анализатора STA Compact. Интерпретация полученных анализов осуществлялась с помощью современных справочников по интерпретации лабораторных данных [52].

2.3.3. Оценка биомеханики дыхания и диагностика острого респираторного дистресс синдрома

Мониторинг биомеханики дыхания и транспорта кислорода осуществляли с помощью регистрации данных с мониторов используемых аппаратов ИВЛ, в большинстве аппаратов имелась система мониторинга Ventilation Cockpit™,

особенностью которой является наличие унифицированного интерфейса с визуализацией интегрированных данных, при котором на панели монитора визуализируются интеллектуальные панели «динамическое легкое» и «статус вентиляции». В указанных аппаратах имелся полный спектр стандартных режимов вентиляции с контролем по давлению и объему, включая двухуровневые и неинвазивные режимы.

Для диагностики ОРДС на начальных этапах исследования применяли Протокол ведения пациентов «Диагностика и интенсивная терапия синдрома острого повреждения легких и острого респираторного дистресс синдрома», утвержденный Министерством здравоохранения РФ и Федерацией анестезиологов и реаниматологов России (ОСТ 91500.11.0001-2002), отраслевой стандарт [39]. В последующем, в связи с изменением параметров диагностики и стадий развития ОРДС как в международных протоколах [127], так и в Российских рекомендациях [15], утвержденных Федерацией анестезиологов и реаниматологов РФ, нами были ретроспективно пересмотрены критерии диагностики и стадии ОРДС, у пациентов, включенных в исследование, в соответствие с современными требованиями:

— время возникновения — не позднее 7 суток при наличии клинической причины;

— рентгенографически — билатеральные инфильтраты в легких;

— механизм отёка нельзя объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью;

— по уровню оксигенации ОРДС делили на три группы:

1) легкий — P_{aO_2}/F_{iO_2} меньше 300, но больше 200 мм рт.ст. при РЕЕР или СРАР ≥ 5 смН₂О;

2) среднетяжелый — P_{aO_2}/F_{iO_2} меньше 200, но больше 100 мм рт.ст. при РЕЕР ≥ 5 смН₂О;

3) тяжелый — $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 100$ мм рт.ст. при РЕЕР ≥ 5 смН₂О.

Клинические стадии (модифицировано из 4):

I стадия (обратимая) — стадия острого повреждения легких.

II стадия — прогрессирующая дыхательная недостаточность.

III стадия — исходы ОРДС:

- выздоровление с восстановлением структуры и функции легких;
- выздоровление с фиброзом и нарушением функций легких;
- летальный исход.

Морфологические стадии ОРДС:

1. Ранняя экссудативная стадия (1-5 суток).
2. Фибропролиферативная стадия (6-10 суток).
3. Фибротическая стадия, формируется после 10 суток развития ОРДС.

2.3.4. Методы статистической и математической обработки данных

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ Statistica 10. В ходе анализа использовали описательную статистику, выборочные сравнения, все группы переменных проверены на нормальность с помощью теста Шапиро-Уилка. Нормально распределенные показатели обрабатывали с помощью многофакторного дисперсионного анализа. Не нормально распределенные признаки обработаны с помощью непараметрических тестов.

Сравнительный анализ количественных признаков выполнен с помощью теста Колмогорова-Смирнова, критериев Манна-Уитни и Уилкоксона, качественные признаки сравнивались критериями χ^2 , для сравнения двух относительных показателей при малом объеме выборки применяли точный критерий Фишера (двухсторонний). Качественные порядковые признаки описаны простым указанием количества из общего числа для каждой категории, также был использован непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении выборок использовали «среднее арифметическое» (95%-ый доверительный интервал), «медиану», двухвыборочный t-критерий Стьюдента для нормально распределенных признаков. Во всех случаях различия считали статистически-значимыми при $p \leq 0,05$.

Оценку и силу связи между признаками проводили с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (в случае, когда признаки были представлены не только количественными, но и атрибутивными значениями) и парной корреляции Пирсона (в случае, когда признаки имели только количественное выражение). Для установления причинно-следственной связи между некоторыми переменными величинами применяли корреляционно-регрессионный анализ с построением кривых Каплана-Мейера. Для сравнения частоты воздействия факторов использовали отношение шансов (OR), которое приводилось с 95%-ным доверительным интервалом. Базы данных пациентов группировались в таблицах Excel для Windows XP и в формализованных историях болезни.

Глава 3.

ОСОБЕННОСТИ ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА, ГЕМОДИНАМИКИ И ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС СИНДРОМА У АКУШЕРСКИХ ПАЦИЕНТОК

3.1. Сравнительная оценка волемического статуса акушерских и не акушерских пациенток с острым респираторным дистресс синдромом

Все пациентки согласно клиническим рекомендациям «Диагностика и интенсивная терапия ОРДС», утвержденным Федерацией анестезиологов и реаниматологов РФ, 2015г. [15], были разделены на 3 группы согласно тяжести процесса. Наибольшая по численности группа соответствовала среднетяжелому течению ОРДС. В основной группе — 73,2%, в контрольной — 50,0%. Статистически значимых отличий между группами не выявлено (табл. 6).

Таблица 6 — Распределение пациенток по степени тяжести ОРДС

Степени тяжести	Основная группа, n = 41		Контрольная группа, n = 32		Точный критерий Фишера (двухсторонний) и уровень значимости p
	n	%	n	%	
Легкая	5	12,2	3	13,0	1,0>0,05
Среднетяжелая	30	73,2	16	50,0	1,0>0,05
Тяжелая	6	14,6	4	17,4	1,0>0,05

По характеру сопутствующей патологии в группах значительное место занимали артериальная гипертензия и избыточная масса тела, но в основной группе доминировала анемия, а в контрольной — никотиновая зависимость, между тем, отличия не были статистически значимыми (табл. 7).

Таблица 7 — Структура и частота сопутствующей патологии у пациенток с ОРДС*

Патологический процесс	Основная группа, n = 41		Контрольная группа, n = 32		Точный критерий Фишера (двухсторонний) и уровень значимости p
	n	%	n	%	
Артериальная гипертензия	7	17,1	4	17,4	1,0>0,05
Избыточная масса тела	5	15,6	4	17,4	0,71>0,05
Анемия	9	28,1	4	17,4	0,75>0,05
Никотиновая зависимость	4	12,5	5	21,7	0,26>0,05
Хроническая венозная недостаточность	3	9,4	1	4,3	1,0>0,05
Гепатит С	2	6,3	3	13,0	0,34>0,05
Нетоксический диффузный зоб	2	6,3	0	0	0,53>0,05
Сахарный диабет II типа	2	6,3	3	13,0	0,34>0,05
Сахарный диабет I типа	1	3,1	0	0	1,0>0,05
Здоровы	7	21,8	7	30,4	0,22>0,05
Возраст, г	29,1±1,17		33,08±1,5		Нет отличий

Примечание: * — возможно наличие сочетаний патологических процессов.

Волемический статус у акушерских пациенток в сравнении с группой пациенток общего профиля с ОРДС отличался по многим параметрам, что не было неожиданным и находилось в соответствии с естественными физиологическими процессами. Между тем, основной обмен не нес статистически значимых отличий. При реально существовавших условиях у акушерских пациенток ДОО составлял 1422 ± 27 ккал/сут., у не акушерских — 1357 ± 22 ккал/сут. ($p=0,07$). Не отличался и объем АКМ и составил в акушерской группе 31 [30; 40] кг, в не акушерской — 31 [30; 40] кг ($p=0,9$). Показатель ИМТ также не отличался. Вместе с тем, долженствующий ОЦК у акушерских пациенток был статистически значимо выше: $4,26 \pm 0,1$ л против $3,77 \pm 0,1$ л ($p=0,01$), что соответствовало физиологическим изменениям при беременности.

Уровень эритроцитов и гемоглобина у акушерских пациенток был снижен (гемоглобин составлял $94,0 \pm 1,6$ г/л против $126,7 \pm 2,2$ г/л небеременных, $p=0,01$) за счет феномена разведения. Объем интерстициального пространства в акушерской группе был выше, что видно по показателю ВнекОЖ ($15,24 \pm 2,8$ л против $11,52 \pm 2,8$ л, $p=0,005$) и ООЖ ($37,58 \pm 5,2$ л против $32,72 \pm 4,28$, $p=0,04$), тогда как значения ВнукОЖ в группах не отличались ($p=0,7$).

Показатель жидкостного баланса ПБ также статистически-значимо доминировал у акушерских пациенток ($1,5 [1,2; 2,0]$ у.е. против $1,02 [0,9; 1,1]$ у.е., $p=0,009$), что свидетельствовало о большей гидрофильности тканей и более значительной задержке жидкости в организме у беременных женщин с ОРДС в сравнении с небеременными. В результате тканевой гипергидратации у акушерских пациенток создавались более высокие риски развития интерстициального отека, как легких, так и головного мозга — тканей, наиболее уязвимых при тканевой гипергидратации. Соппротивление тканей (импеданс) на частоте 230 Ом также было ниже в основной группе и составляло $155,3 \pm 4,3$ Ом против $172,3 \pm 3,5$ Ом ($p=0,004$) (табл. 8).

Известно, что снижение импеданса тканей (их электропроводности) происходит за счет изменения проницаемости клеточных мембран и свидетельствует о снижении их жизненной активности, т.е. жизнеспособности [49], следовательно, можно предположить, что в основной группе ОРДС развивался на фоне более выраженного изменения функций клеточных мембран и снижения жизнеспособности тканей в целом.

Именно накопление внеклеточной жидкости в интерстициальном пространстве, нарушение ее обратного всасывания в интраваскулярную область, повышенная сосудистая проницаемость, являются одним из ключевых механизмов формирования ОРДС [30; 46].

Таблица 8 — Особенности волемического статуса в основной и контрольной группах на момент поступления в отделение реанимации

Нормально распределенные показатели, тест Шапиро-Уилка, тест равенства дисперсий – критерий Левена				
Показатели	Основная группа, n = 41	Контрольная группа, n = 32	Критерии значимости	
			f – критерий	Уровень p
ДОО, ккал/сут	1422±27	1157±22	3,2	0,07
ППТ, м ²	1,78±0,05	1,57±0,04	6,5	0,01
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,1±0,12	4,05±0,2	4,1	0,01
Гемоглобин, г/л	94,0±1,6	126,7±2,2	12,1	0,01
ДМОК ОО, л/мин	4,5±0,08	4,3±0,07	3,2	0,07
ОЦКд, л	4,26±0,1	3,77±0,1	7,3	0,01
ООЖ, л	37,58±5,2	32,72±4,28	5,1	0,04
ОП, л	2,59±0,07	2,26±0,06	7,3	0,01
ЭО, л	1,6±0,04	1,5±0,04	7,3	0,01
ВнукОЖ, л	22,34±3,1	21,2±2,96	1,4	0,7
ВнекОЖ, л	15,24±2,8	11,52±1,95	8,9	0,005
ИМ 230, Ом	155,3±4,3	172,3±3,5	9,1	0,004
Не нормально распределенные признаки, тест Вальда-Вольфовица				
Показатели	Основная группа, n = 41	Контрольная группа, n = 32	Критерии значимости	
			Z- критерий	Уровень p
ИМТ	23,0 [22; 24]	23,5 [22; 25]	1,6	0,1
ПБ, у.е.	1,5 [1,2; 2,0]	1,0 [0,9; 1,1]	2,5	0,009
АКМ, кг	31 [30; 40]	31 [30; 35]	0,02	0,9

Данные реовазографии показали, что у пациенток контрольной группы с ОРДС объем внеклеточной жидкости был сниженным или нормальным (82,6%), в то время как в основной группе отмечено доминирование лиц с сильно повышенным внеклеточным объемом (85,4%). При этом у акушерских пациенток в 68,3% отмечались отеки, а среди не акушерских (87%) преимущество было за пациентками без отеков (табл. 9).

Таблица 9 — Распределение пациенток по объему внеклеточной жидкости и наличию отеков в группах сравнения, n, %

Объем внеклеточной жидкости	Группы		Критерии значимости	
	Основная группа, n = 41	Контрольная группа, n = 32	Точный критерий Фишера (двухсторонний)	Уровень p
Норма или снижена	6(14,6%)	16(69,6%)	19,7	<0,01
Умеренно повышена	0	3(13%)	5,6	<0,05
Сильно повышена	35(85,4%)	4(17,4%)	28,6	<0,01
Наличие отеков				
Присутствуют	28 (68,3%)	3(13%)	11,4	<0,01
Отсутствуют	13(31,7%)	20 (87%)	18,0	<0,01

При выполнении теста ранговой корреляции Спирмена с применением нулевой гипотезы было установлено, что тяжесть ОРДС у всех пациенток, вошедших в исследование (как акушерских, так и не акушерских), находилась в обратной корреляционной связи ($r=-0,51$) со значениями показателей импеданса (снижение импеданса, больше сосудистая проницаемость, тяжелее ОРДС) и прямой – от объема внеклеточной жидкости ($r=0,69$) и баланса жидкости ($r=0,58$) (рис. 4).

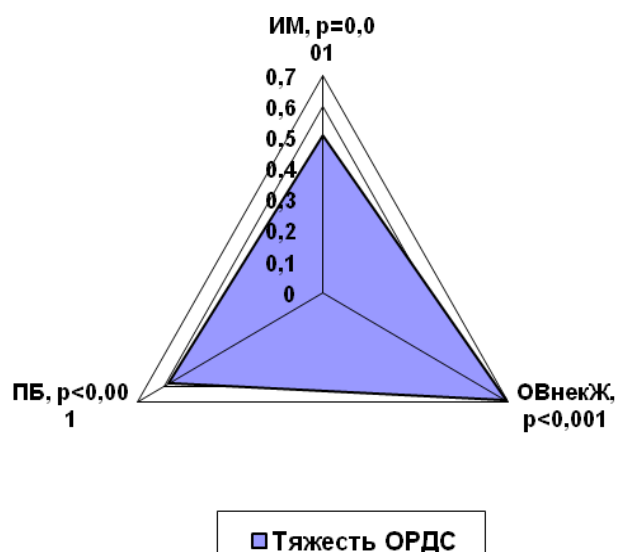


Рисунок 4 — Зависимость тяжести ОРДС от ИМ, ВнекОЖ и ПБ

Повышенная сосудистая проницаемость лежит в основе нарастания легочной гидрофильности и утяжеления стадии ОРДС.

Как показали наши исследования, общий баланс жидкости в организме (ПБ) тесно связан со стадией ОРДС, т.е. с тяжестью нарушений газообмена. Связывая ПБ с объемом альвеолярной вентиляции, т.е. объемом пространства, где непосредственно возможен газообмен, мы построили диаграмму рассеяния, на которой выявилась отчетливая обратная корреляционная связь между ПБ и $V_{\text{альв.2}}$ ($r=-0,82$, $p=0,01$). Таким образом, чем более положительный гидробаланс в организме (по уровню ПБ), тем меньше объем альвеол, хуже газообмен и больше рост патологического мертвого пространства (рис. 5).

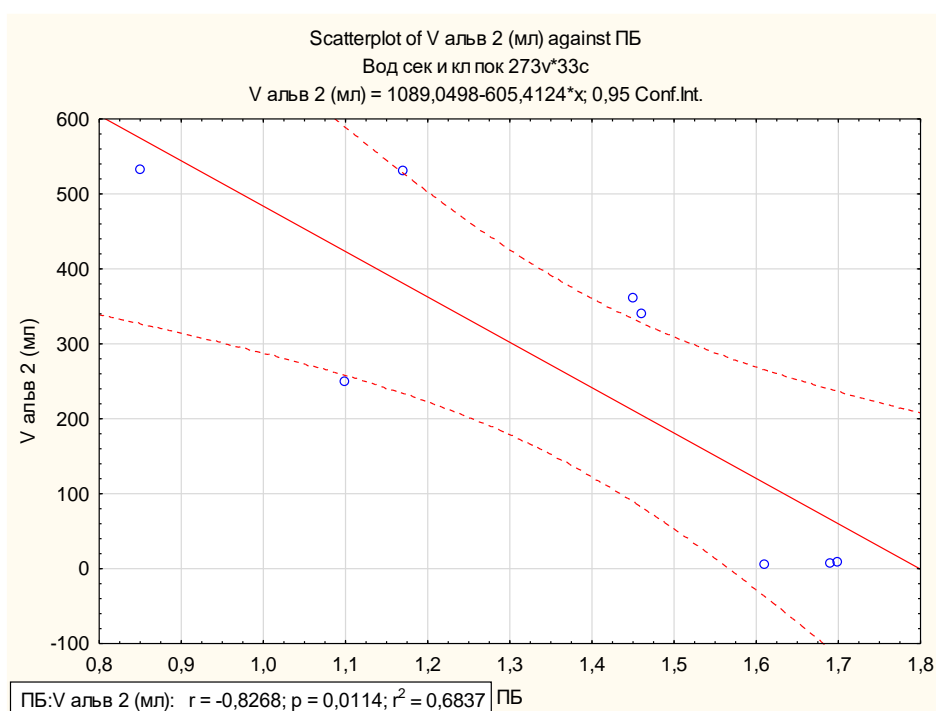


Рисунок 5 — Диаграмма рассеяния, демонстрирующая обратную корреляционную зависимость между ПБ и $V_{\text{альв.2}}$.

Также мы решили проверить гипотезу о том, что $V_{\text{альв.2}}$ связан в большей степени с внеклеточной жидкостью. На представленной на рис. 6 диаграмме рассеяния отражена тесная обратная корреляционная связь ($r=-0,75$, $p=0,03$) между объемом ВнекОЖ и $V_{\text{альв.2}}$, подтверждающая нашу гипотезу. Более того, она позволяет, зная объем $V_{\text{альв.2}}$ по данным респираторного мониторинга,

получить представление о ВнекОЖ у конкретного пациента, что особенно актуально у беременных с ОРДС в силу особенностей их волемического статуса.

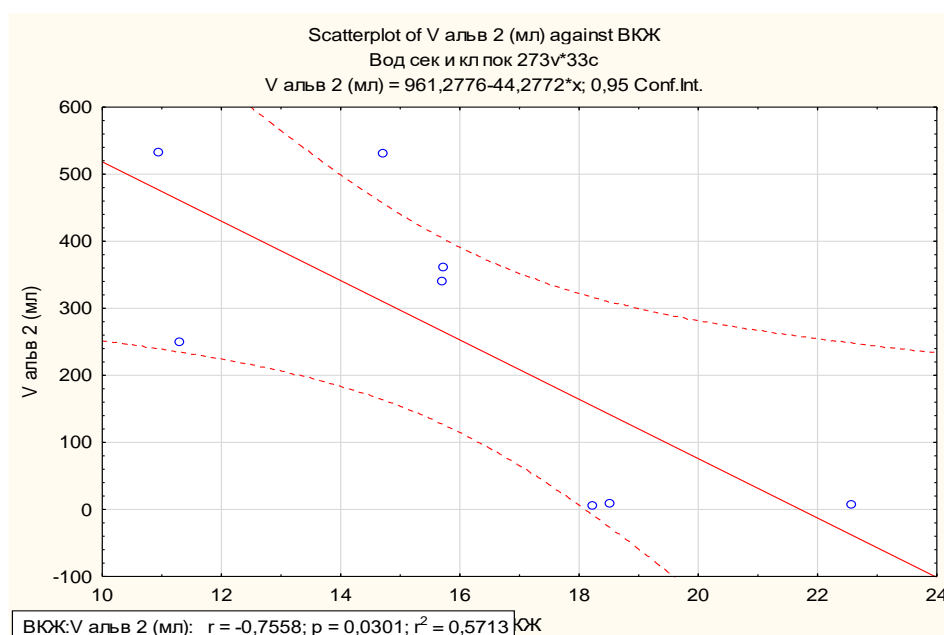


Рисунок 6 — Диаграмма рассеяния, демонстрирующая обратную корреляционную зависимость между ВнекОЖ и V альв.

3.2. Сравнительная оценка гемодинамики акушерских и не акушерских пациенток с острым респираторным дистресс синдромом

Объем и характер интенсивной терапии, в частности, гемодинамической поддержки, в интенсивной терапии нередко зависит от типа реакции системы кровообращения на воздействие повреждающего фактора. Результаты исследований типа гемодинамической реакции, проведенных при поступлении у пациенток с ОРДС, не несли статистически-значимых отличий между группами, но при этом наблюдалась отчетливая тенденция преобладания как в основной, так и в контрольной группе доли пациенток с гипокинетическим типом кровообращения, чуть реже выявлялся гиперкинетический тип, наиболее редкой была нормокинетическая реакция (табл. 10).

Таблица 10 — Распределение пациенток по типу кровообращения в группах сравнения, n; %

Тип кровообращения	Группы		Критерии значимости	
	Основная группа, n = 41	Контрольная группа, n = 32	χ^2	Уровень p
Гипокинетический	23; 56,1%	12; 52,2%	0,34	0,8
Гиперкинетический	13; 31,7%	9; 39,1%		
Нормокинетический	5; 12,2%	2; 8,7%		

В связи с возрастающим ДМОК при отсутствии достоверного роста УОК у пациенток основной группы, гемодинамическая ситуация отличалась от пациенток контрольной группы наличием тахикардии (ЧСС $95,0 \pm 3,9$ уд в мин. против $76,3 \pm 3,2$ уд. в мин., $p=0,05$) при отсутствии статистически-значимых отличий в показателях САД. Также мы не увидели достоверных отличий между такими показателями центральной гемодинамики, как УОК, МОК, УИ и СИ. Скорость выброса крови левым желудочком V и у акушерских пациенток была выше ($220 [150; 320]$ см³/сек в сравнении с $180 [170; 220]$ см³/сек у не акушерских, $p=0,02$).

Обращало на себя внимание отличие ОПСС между группами, но широкий разброс показателей также не позволил получить статистически значимые отличия, несмотря на наличие отчетливой тенденции к его росту в основной группе в сравнении с контрольной ($2500 [1500; 3500]$ дин/сек \times см² против $1800 [1500; 2000]$ дин/сек \times см², $p=0,5$), что свидетельствовало о большой вариабельности показателей микроциркуляторного русла, что и обусловило, на наш взгляд, отсутствие статически значимых отличий между основными показателями центральной гемодинамики, такими, как УОК, МОК, УИ и СИ (табл. 11).

Таблица 11 — Особенности гемодинамики у пациенток основной и контрольной групп на момент поступления в отделение реанимации

Нормально распределенные показатели, тест Шапиро-Уилка, тест равенства дисперсий – критерий Левена				
Показатели	Основная группа, n = 41	Контрольная группа, n = 32	Критерии значимости	
			f - критерий	Уровень p
САД, мм рт.ст.	105,4±3,0	93,6±2,0	0,9	0,5
ЧСС, уд в мин	95,0±3,9	76,3±3,2	3,7	0,05
УОК, мл	50,9±7,0	54,2±5,9	0,1	0,7
УИ, мл/м ²	29,5±4,3	33,7±3,8	0,5	0,4
СИ, л/мин x м ²	2,4±0,27	2,5±0,23	0,02	0,8
КР, %	95,4±10,6	97,4±9,4	0,01	0,8
Не нормально распределенные признаки, тест Вальда-Вольфовица				
Показатели	Основная группа, n = 41	Контрольная группа, n = 32	Критерии значимости	
			Z- критерий	Уровень p
МОК, л/мин	3,8 [2,6; 6,4]	4,0 [3,5; 4,5]	0,8	0,3
ОПСС, дин/сек x см ²	2500 [1500; 3500]	1800 [1500; 2000]	0,6	0,5
Vи, см ³ /сек	220 [150; 320]	180 [170; 220]	2,2	0,02

3.3. Сравнительная оценка течения острого респираторного дистресс синдрома у акушерских и не акушерских пациенток

При сравнении показателей газообмена, биомеханики дыхания и параметров ИВЛ у пациенток основной и контрольной групп, выявлены исходно наиболее тяжелые проявления ОРДС у акушерских пациенток, о чем свидетельствуют достоверно более низкие значения парциального напряжения кислорода в артериальной крови (7,8%), индекса PaO_2/FiO_2 (14,1%), сатурации крови (2,1%). Динамический легочно-торакальный комплайнс в основной группе в среднем был ниже (9,1%) и выше сопротивление дыхательных путей (9,5%).

Также отмечались достоверно более высокие цифры пикового инспираторного давления (8,4%), положительного давления в конце вдоха (7,6%) и потребности в кислороде в дыхательной смеси (10,8%), для обеспечения достаточной оксигенации после перевода на ИВЛ. Значения парциального напряжения углекислого газа артериальной крови и РН в исследуемых группах не имели достоверных отличий (табл.12).

Таблица 12 — Исходные показатели газообмена, биомеханики дыхания и параметры ИВЛ в основной и контрольной группах

Исследуемые параметры	Группы				Критерии значимости р
	Основная группа, n = 41		Контрольная группа, n = 32		
	m	[25;75]	m	[25;75]	
SpO ₂ , %	92	90;95	94	92;95	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	123,7	95,7;137,7	148,4	136,0;159,2	<0,001
PaO ₂ , мм рт.ст.	64,9	60,0;71,0	70,4	64,5;77,0	0,02
FiO ₂ , %	53,6	50;60	47,8	47;60	0,004
PaCO ₂ , мм рт.ст.	34,8	32,0;38,6	38,1	36,4;40,4	0,37
Shunt, %	22	20;23	19,0	20,5;22,5	<0,001
РН	7,37	7,21;7,43	7,37	7,30;7,44	1,29
PEEP, см H ₂ O	11,9	11,0;12,0	11,0	10,0;12,0	0,001
PIP, см H ₂ O	29,6	26,0;32,0	27,1	25,0;31,0	0,01
Cl _t , мл/см вод. ст.	28,1	25,0;32,0	30,9	28,0;33,0	0,01
Raw, смH ₂ O/л/с	14,7	12;18	13,3	11,5;165	0,03

В течение первых суток отмечалось улучшение основных показателей оксигенации крови в основной группе, в то время как в контрольной отчетливой динамики не наблюдалось. Наиболее четко прослеживалось повышение индекса оксигенации (24,7%), рост легочно-торакального комплайенса (23,2%), что

позволило снизить FiO_2 на 15,1%. Фракция шунтирования стала статистически значимо ниже в основной группе по сравнению с контрольной (табл.13).

Таблица 13— Показатели газообмена, биомеханики дыхания и параметры ИВЛ в исследуемых группах через 24 часа

Исследуемые параметры	Группы				Критерии значимости
	Основная группа, n = 41		Контрольная группа, n = 32		
	m	[25;75]	m	[25;75]	
SpO_2 , %	93,8	93;95	94	93;95	0,52
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт.ст.	164,4	148,0;193,3	160,0	156,0;173,3	0,52
PaO_2 , мм рт.ст.	75,7	68;84	78	73;78	0,58
FiO_2 , %	45,5	45;50	50	45;50	0,12
Shunt, %	17,2	15,0;20,0	18,9	17,0;23,0	0,03
pH	7,41	7,46;7,55	7,46	7,44;7,49	0,14
PEEP, см H_2O	10,2	10;11	12	10;12	0,001
PIP, см H_2O	25,4	24;27	28	24;29	0,16
Clт, мл/см вод. ст	36,6	32;44	33,4	24,0;33,5	0,01
Raw, см $\text{H}_2\text{O}/\text{л}/\text{с}$	12,4	11,0;14,0	12,6	11,0;13,5	0,68
PaCO_2 , мм рт.ст.	35,1	31,2;38,0	31,0	23,0;42,0	0,02

Через 48 часов после начала интенсивной терапии в основной группе индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и Clт статистически значимо превышали значения контрольной группы, а доля шунтированной крови была значимо ниже. PaO_2 в группах не отличался за счет снижения уровня FiO_2 в дыхательной смеси. Улучшение показателей оксигенации крови позволило снизить параметры вентиляции за счет уменьшения PIP и PEEP. SpO_2 , PaCO_2 также постепенно улучшались по сравнению с исходными значениями, но не отличались от показателей в контрольной группе (табл.14).

Таблица 14 — Показатели газообмена, биомеханики дыхания и параметры ИВЛ в основной и контрольной группах через 48 часов

Исследуемые параметры	Группы				Критерии значимости
	Основная группа, n = 41		Контрольная группа, n = 32		
	m	[25;75]	m	[25;75]	
SpO ₂ , %	94	94;96	94	94;95	0,39
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.мг	207,2	173,3;248,8	177,4	156,0;195,0	0,003
PaO ₂ , мм рт.ст.	84,7	76;89	79,6	75;84	0,18
FiO ₂ , %	41,6	40;45	45,4	40;50	0,002
Shunt, %	14,7	11,7;18,0	18,0	13,0;23,5	0,008
pH	7,40	7,38;7,44	7,46	7,42;7,50	0,002
PEEP, см H ₂ O	9,2	9;10	10,9	10;12	<0,001
PIP, см H ₂ O	23,7	22;25	26,0	24;28	<0,001
Cl _t , мл/см вод. ст.	45,4	42;48	35,9	25,0;36,0	<0,01
Raw, см H ₂ O/л/с	11,2	10,0;12,0	12,2	11;13	0,08
PaCO ₂ , мм рт.ст.	32,4	29;35	32	19;41	0,37

Показатели изменений газообмена, биомеханики дыхания и основных параметров ИВЛ на этапах интенсивной терапии в вышеуказанных нами группах представлены в табл. 15

Таблица 15 — Динамика изменений газообмена, биомеханики дыхания и параметров ИВЛ в основной и контрольной группах

Показатель	группы	Этапы исследования				
		исходно	1 сутки	2 суток	3 суток	4 суток
		M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
SpO ₂ , %	Основная	92±1,2**	93±0,9	95±0,8	96±0,8	96±0,7
	Контрольная	94±1,7	94±1,9	94±2,0	95±2,0	95±2,1
PaO ₂ /FiO ₂ мм рт.ст.	Основная	124±17,4**	164±27,1	207±38,0*	234±41,1**	285±58,9**
	Контрольная	148±18,0	160±10,8	177±17,9	192±22,9	225±41,9
PaO ₂ , мм рт.ст.	Основная	64±6,5*	75±9,8	84±10,9	88±10,9	96±12,8
	Контрольная	70±7,8*	78±2,8	79,6±3,0	88±6,0	95±9,0
FiO ₂ , %	Основная	53±7,7*	45,5±3,8	41,6±4,2*	36±4,0**	35±4,2**
	Контрольная	47±3,4	50±2,9	45,4±4,5	45±4,8	42,9±4,3
PaCO ₂ , мм рт.ст.	Основная	35±4,4	35±3,9*	32±3,0	34±2,2	35±2,9*
	Контрольная	38±6,8	31±6,6	32±3,4	34±8,6	31,2±7,8
Shunt, %	Основная	22±1,7**	17±2,4*	14±2,7*	13±2,2**	11±1,9**
	Контрольная	19±2,2	19±2,7	18±4,9	18±4,2	15,5±3,3
PH	Основная	7,3±0,6	7,4±0,6	7,4±0,1*	7,41±0,1*	7,40±0,1
	Контрольная	7,4±0,1	7,4±0,1	7,5±0,1	7,44±0,1	7,44±0,1
PEEP, см H ₂ O	Основная	12±0,5*	10±0,7*	9±0,7**	9±0,8**	8±1,1**
	Контрольная	11±0,9	12±0,9	10,9±1,1	10±1,13	10,2±1,2
PIP, см H ₂ O	Основная	30±2,8*	25±2,0	24±2,0**	22±2,2**	22±2,4**
	Контрольная	27±3,8	28±2,7	26,0±2,4	25±2,3	25±1,9
Cl _t , мл/см H ₂ O	Основная	28±3,5*	37±6,7*	45±4,4*	49±4,2	51±4,9*
	Контрольная	30±2,9	33,4±9,2	36±8,7	45±10,0	48±7,1
Raw, смH ₂ O/л/с	Основная	14±2,6*	12±1,7	11±1,4	11±1,8	9±2,1*
	Контрольная	13±2,1	12±2,1	12±1,6	11±1,3	11±1,2

Примечание: * — статистически значимое различие между основной и контрольной группами (p<0,05); ** — статистически значимое различие между основной и контрольной группами (p<0,001).

У пациенток основной группы на 5-е сутки наблюдалась более быстрая динамика повышения индекса оксигенации PaO₂/FiO₂ от исходного уровня на 129,8%, фракции шунта на 50%, увеличение растяжимости легких (82%) и снижение сопротивления дыхательных путей (35,7%) (рис. 7, 8, 9).

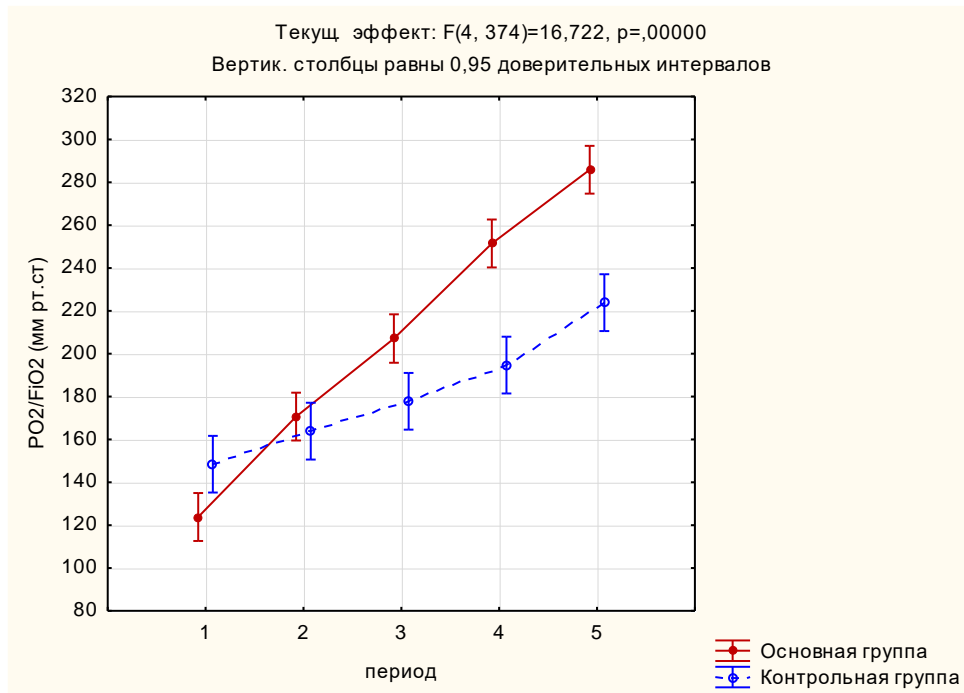


Рисунок 7 — Изменение индекса PaO_2/FiO_2 в основной и контрольной группах

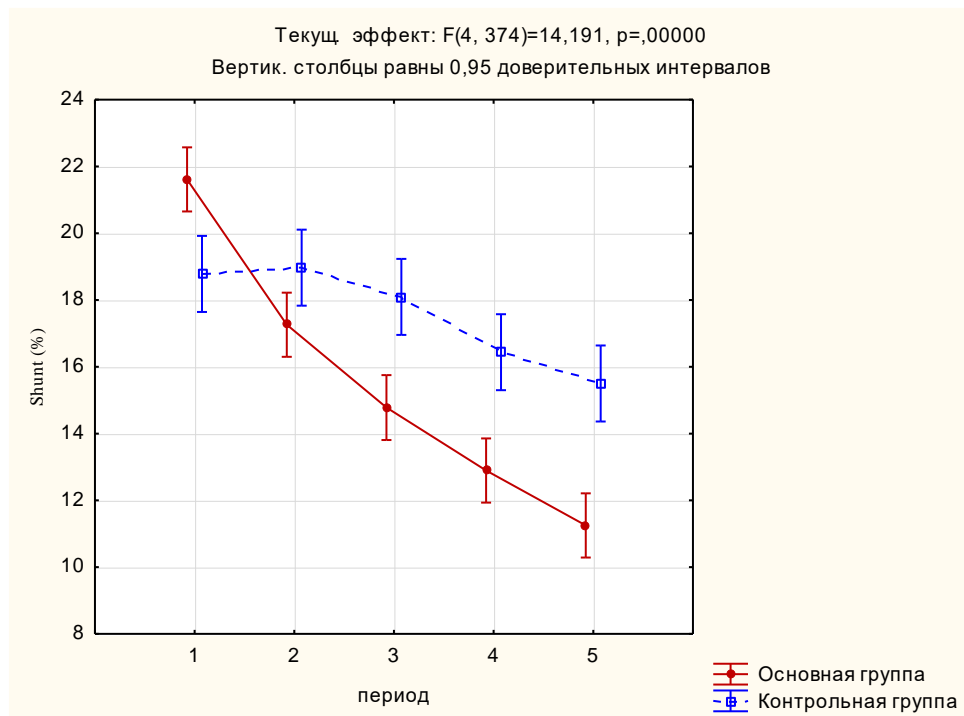


Рисунок 8 — Изменение Shunt (%) в основной и контрольной группах

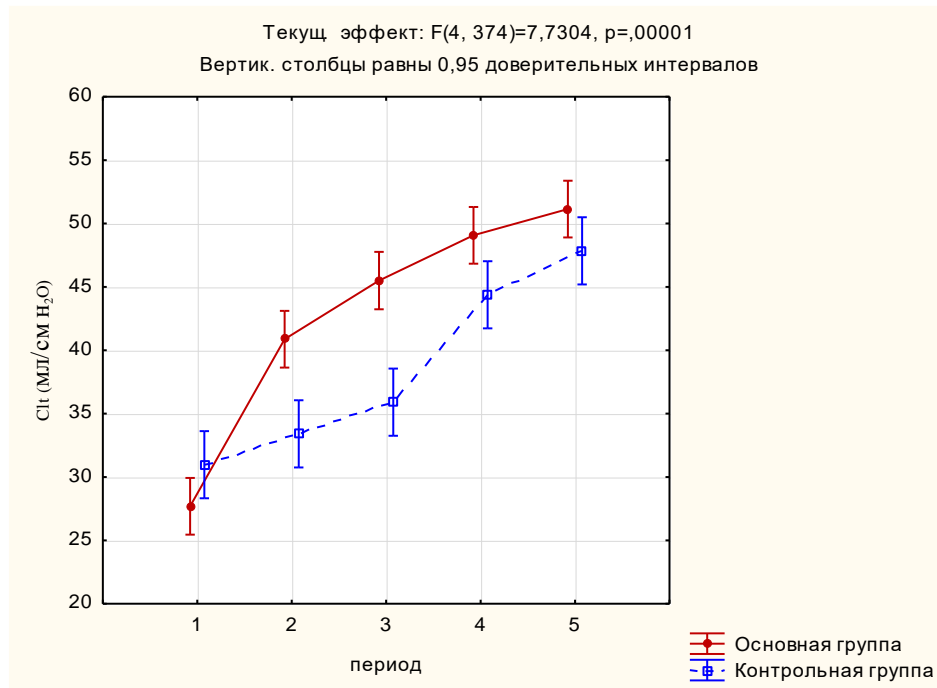


Рисунок 9 — Изменение Clt в основной и контрольной группах

В контрольной группе увеличение индекса оксигенации составило 58,8%, снижение FiO_2 — 10,6%, уровня шунтирования крови— 26,6%, растяжимость легких и сопротивление дыхательных путей улучшились на 35,7% и 15,3% соответственно.

Аналогично с изменениями в параметрах газообмена и биомеханики дыхания изменялись параметры ИВЛ, со снижением FiO_2 (33,9%), PIP и РЕЕР с более отчетливой динамикой в основной группе (рис. 10, 11, 12).

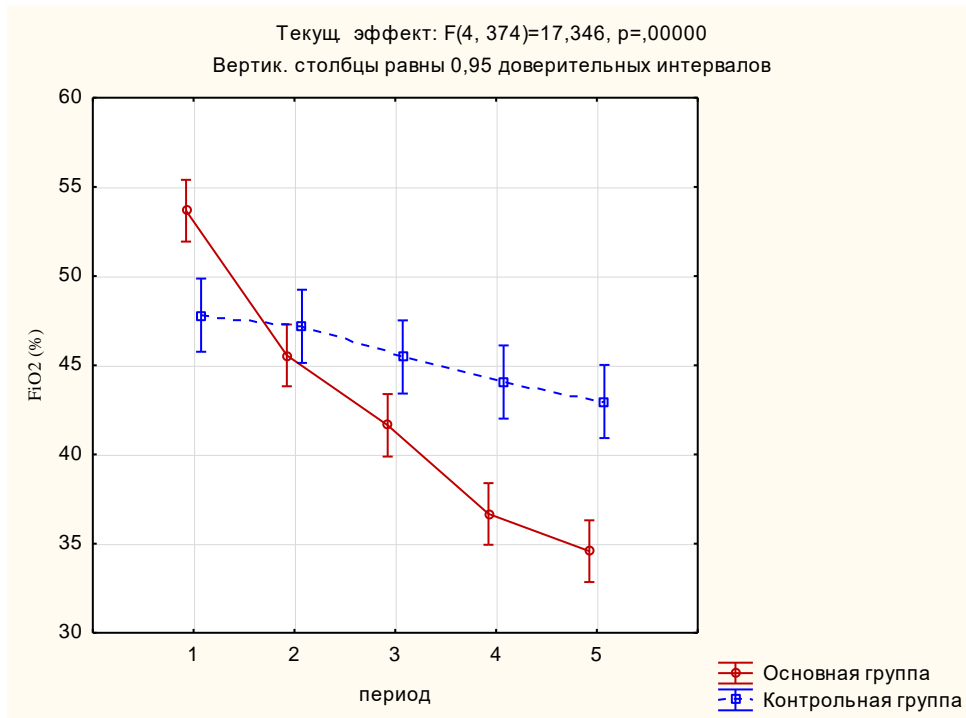


Рисунок 10 — Изменение FiO_2 в основной и контрольной группах

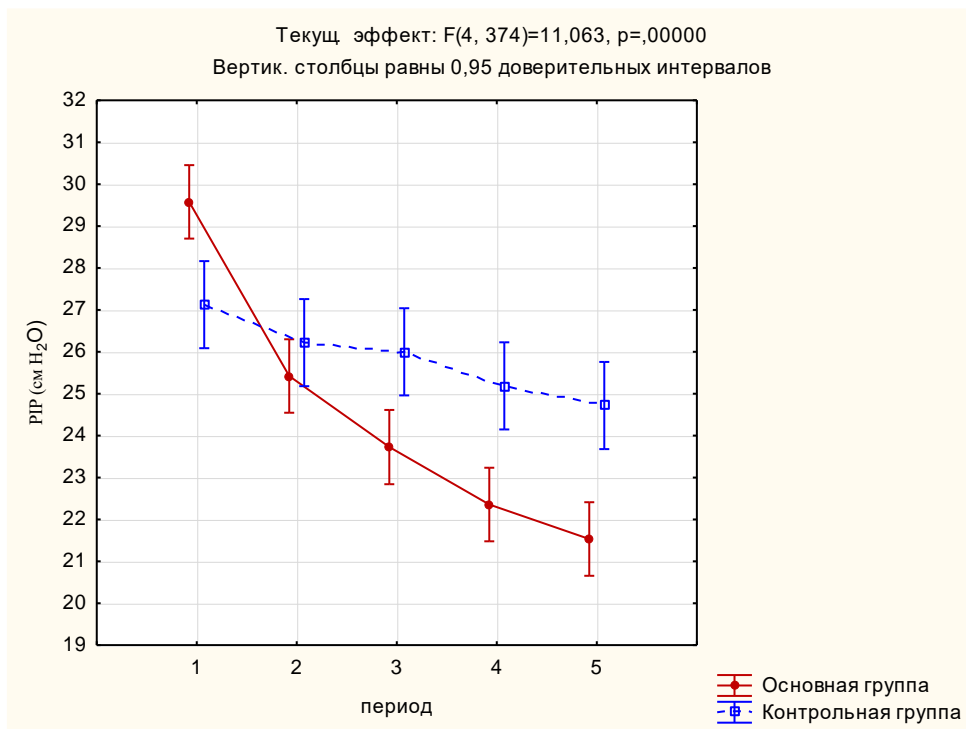


Рисунок 11 — Изменение PIP в основной и контрольной группах

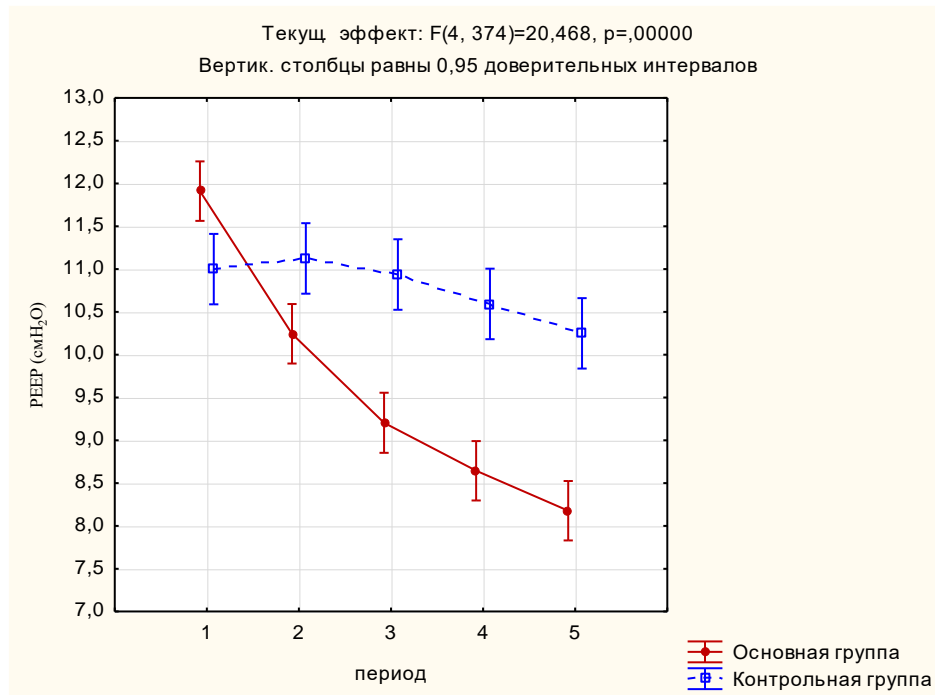


Рисунок 12 — Изменение РЕЕР в основной и контрольной группах

Показатели $PaCO_2$ и pH , хотя и имели на определенных этапах исследования статистически значимые изменения величин, но не определяли при этом клиническую значимость. Сроки ИВЛ в основной группе составили 6,3 суток и длительность пребывания в отделении реанимации 9,3 суток, в контрольной группе — 7,8 и 10,9 суток соответственно, с уровнем значимости $p=0,02$.

3.4. Сравнительная оценка течения острого респираторного дистресс синдрома у акушерских и не акушерских пациенток без использования ранней сурфактант-терапии

Все пациентки в связи с различным профилем основного заболевания находились в ОРИТ различных медицинских организаций, при этом основные режимы ИВЛ и виды респираторов принципиально не отличались. У акушерских пациенток при появлении признаков ОРДС широко использовалась сурфактант-терапия, преимущественно в ранние сроки.

Мы провели сравнительный анализ эффективности интенсивной терапии ОРДС у пациенток основной группы, которым проводилась традиционная терапия без использования экзогенных сурфактантов или с их использованием после 36 часов от появления признаков дыхательной недостаточности (группа 1) и у пациенток контрольной группы (группа 2).

Исходные показатели газообмена, параметры ИВЛ необходимые для обеспечения достаточного уровня оксигенации, и биомеханика дыхания свидетельствовали о более тяжелом проявлении респираторных нарушений у акушерских пациенток. Уровень лактата крови – признака тканевой гипоксии, в акушерской группе был достоверно выше на начальном этапе. На фоне проведения интенсивной терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика. По основным показателям газообмена, эластичности легочной ткани и уровню сопротивления в дыхательных путях на 5-е сутки статистически значимых отличий между группами не зафиксировано (табл. 16).

С учетом исходно более тяжелых проявлений ОРДС, темп регресса дыхательных нарушений в акушерской группе был выше, чем в контрольной. В течение 4 суток индекс PaO_2/FiO_2 в акушерской группе увеличился на 79,5%, а в контрольной на 52%, фракция шунтирования венозной крови в акушерской группе снизилась на 42%, а в контрольной группе на 15% (рис. 13, 14).

Таблица 16 — Динамика изменений газообмена, биомеханики дыхания и основных параметров ИВЛ у пациенток основной группы с поздней СТ или без СТ (обозначено номером 1; n=21) и контрольной группы (обозначено номером 2; n=32)

Показатель	группы	Этапы исследования				
		исходно	1 сутки	2 суток	3 суток	4 суток
		M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
SpO ₂ , %	1	92±1,6**	94±1,1	94±0,8	95±1,1	95±0,7
	2	94±1,7	94±1,9	94±2,0	95±2,0	95±2,1
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	1	127±16,9**	153±12,9*	174±13,3	215±16,3*	228±19,4
	2	148±18,0	160±10,8	177±17,9	192±22,9	225±41,9
PaO ₂ , мм рт.ст.	1	64±6,1*	72±6,1*	78±3,7	85±6,2	88±7,0*
	2	70±7,8	78±2,8	80±3,0	88±6,0	95±9,0
FiO ₂	1	52±5,8	47±2,7	45±2,2	40±3,4*	39±3,5*
	2	47±3,4	50±2,9	45±4,5	45±4,8	42,9±4,3
PaCO ₂ , мм рт.ст.	1	36±3,4	37±3,8	33±2,8	34±1,8	35±2,3
	2	38±6,8	31±6,6	32±3,4	34±8,6	31,2±7,8
Shunt, %	1	21±2,0*	18±2,1	16±2,5	15±1,6	12±1,5*
	2	19±2,2	19±2,7	18±4,9	18±4,2	16±3,3
PH	1	7,4±0,5	7,4±0,7*	7,4±0,1*	7,4±0,1*	7,4±0,1
	2	7,4±0,1	7,4±0,1	7,5±0,1	7,4±0,1	7,4±0,1
PEEP, см H ₂ O	1	12±0,8*	11±0,6	10±0,5*	9±0,5**	9±1,0**
	2	11±0,9	12±0,9	11±1,1	10±1,13	10,±1,2
PIP, см H ₂ O	1	30±2,3*	27±2,5	25±1,7	24±1,4	24±1,2
	2	27±3,8	28±2,7	26±2,4	25±2,3	24,7±1,9
Clt, мл/см H ₂ O	1	30±4,2*	37±4,5*	41±3,5	44±4,7	46±3,6
	2	30±2,9	33,4±9,2	36±8,7	45±10,0	48±7,1
Raw, смH ₂ O/л/с	1	14±2,7	13±1,9	12±1,1	11±1,4	11±0,9
	2	13±2,1	12±2,1	12±1,6	11±1,3	11±1,2
лактат, ммоль/л	1	1,7±0,3*	1,64±0,3	1,4±0,3	1,3±0,2	1,3±0,2
	2	1,4±0,2	1,5±0,2	1,4±0,2	1,4±0,1	1,3±0,2

Примечание: * — статистически значимое различие между 1 и 2 группами (p<0,05); ** — статистически значимое различие между 1 и 2 группами (p<0,001).

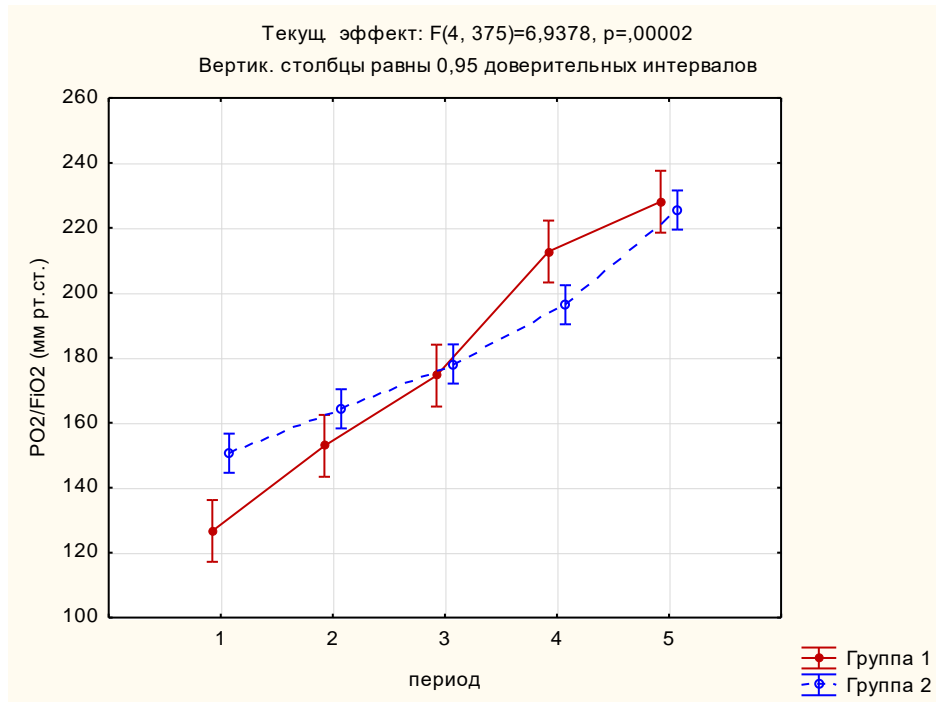


Рисунок 13 — Изменение индекса PaO₂/FiO₂ в основной группе с поздней СТ или без СТ (группа 1) и в контрольной группе (группа 2)

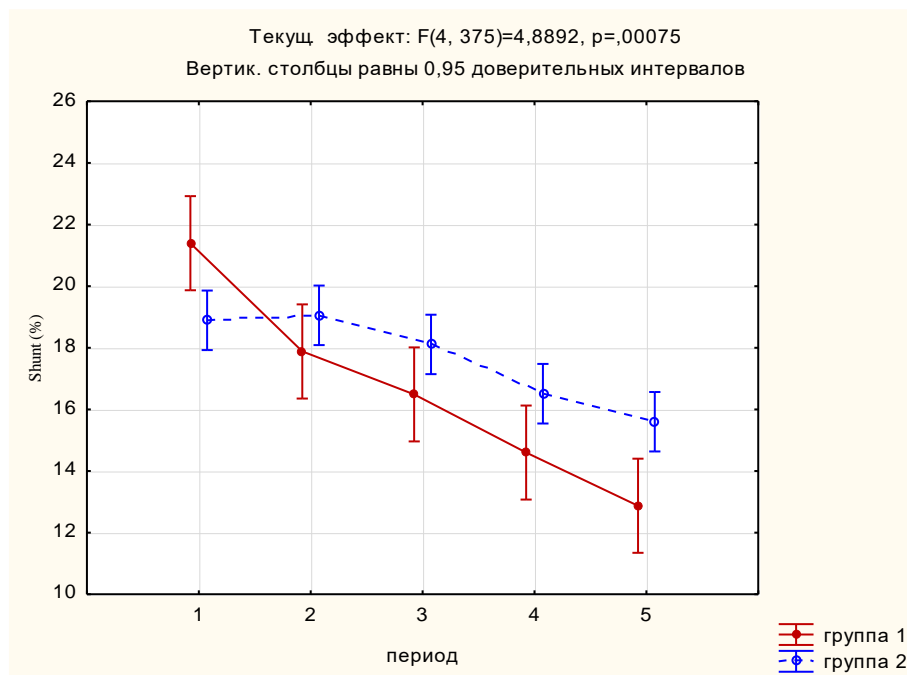


Рисунок 14 — Изменение фракции Shunt, % в основной группе с поздней СТ или без СТ (группа 1) и в контрольной группе (группа 2)

Динамика легочно-торакального комплайенса и уровня сопротивления дыхательных путей существенно не отличались в исследуемых группах (рис. 15, 16).

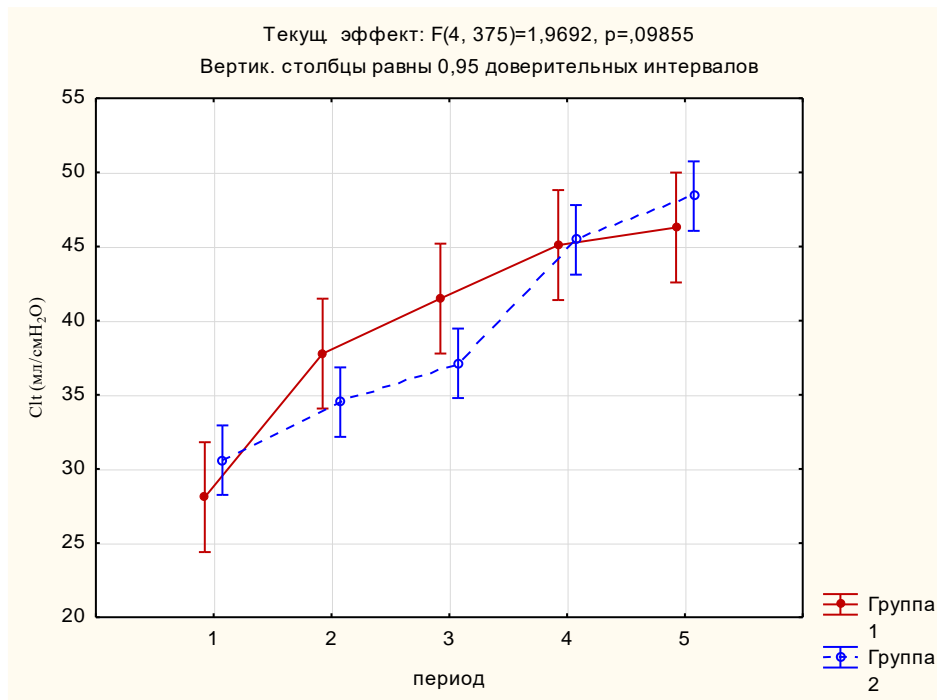


Рисунок 15 — Изменение Clt в основной группе с поздней СТ или без СТ (группа 1) и в контрольной группе (группа 2)

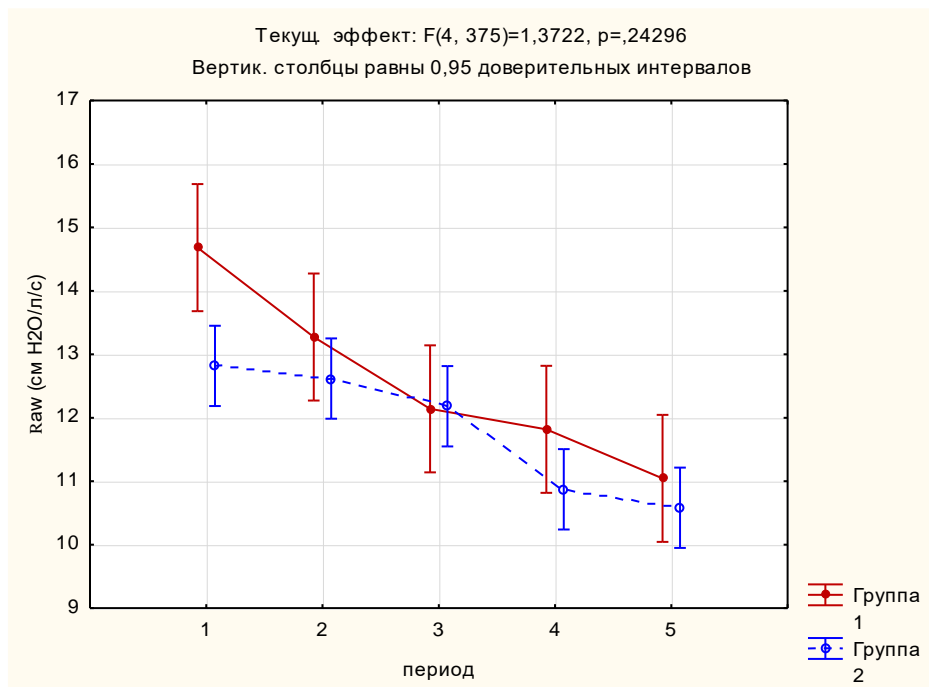


Рисунок 16 — Изменение Raw в основной группе с поздней СТ или без СТ (группа 1) и в контрольной группе (группа 2)

Параметры вентиляции уменьшились в основной группе без ранней СТ: РЕЕР на 25,0%, PIP на 20,0%, тогда как в контрольной группе на 9,1% и 8,9% соответственно (рис. 17, 18). Продолжительность ИВЛ в основной группе с поздним применением СТ или без СТ составила $7,2 \pm 1,3$, в контрольной группе — $7,8 \pm 1,6$ суток, длительность лечения в условиях отделения реанимации в акушерской группе — $10,6 \pm 1,4$ суток, в контрольной группе — $10,9 \pm 1,8$ суток. Статистически значимых различий по срокам проведения ИВЛ и пребывания в отделениях реанимации не наблюдалось

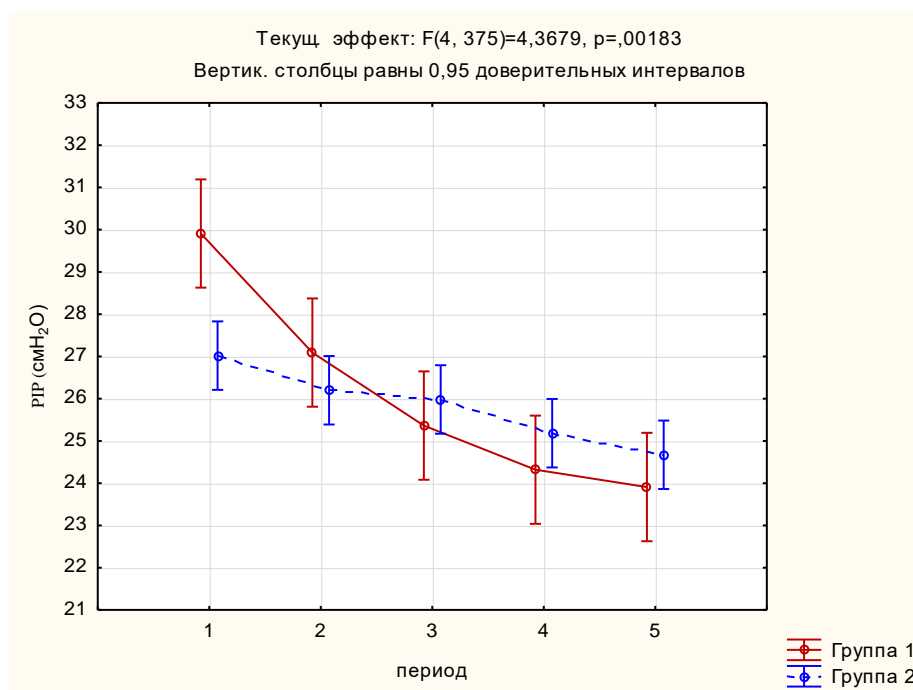


Рисунок 17 — Изменение PIP в основной группе с поздней СТ или без СТ (группа 1) и в контрольной группе (группа 2)

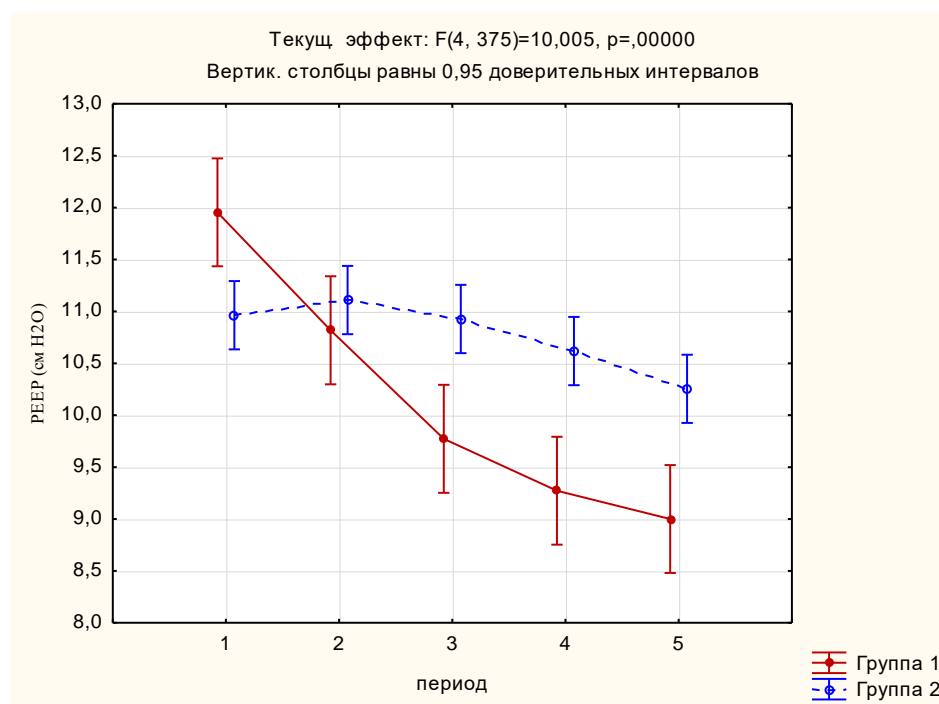


Рисунок 18 — Изменение РЕЕР в основной группе с поздней СТ или без СТ (группа 1) и в контрольной группе (группа 2)

Резюме.

Исследования волемического статуса акушерских пациенток с ОРДС в сравнении с не акушерскими выявили у них бóльшую гидрофильность тканей по показателям ОЦК, ООЖ, ОП, ЭО и ПБ, что свидетельствует о бóльших рисках развития интерстициальных отеков и подтверждается статистически значимым снижением импеданса тканей у акушерских пациенток. Снижение импеданса и связанное с этим повышение проницаемости клеточных мембран приводило к повышению внеклеточного объема жидкости, выявленного методом реовазографии.

Проведение теста ранговой корреляции Спирмена с применением нулевой гипотезы показало, что тяжесть ОРДС, его стадия, находится в обратной корреляционной связи ($r=-0,51; p=0,001$) с показателями ИМ, что подтвердило гипотезу о роли повышенной сосудистой проницаемости в генезе ОРДС.

Была установлена обратная корреляционная связь между ПБ и Вальв., построенная диаграмма рассеяния между объемом ВКЖ и Вальв. показала обратную тесную корреляционную связь признаков ($r=-0,75; p=0,03$),

позволяющую по данным респираторного мониторинга, а именно по Вальв. сделать заключение о содержании ВнекОЖ и сформулировать показания к корригирующим мероприятиям: сокращению объема инфузионной терапии и применению ЗПТ.

Проведенные исследования раскрыли такие особенности патогенеза ОРДС у акушерских пациенток, как снижение импеданса тканей, что можно расценить как нарушение функции клеточных мембран.

На фоне перераспределения жидкости в интерстициальное пространство происходит резкое снижение объема альвеол при возрастании положительного гидробаланса и повышенного объема внеклеточной жидкости. Также отмечается тенденция к вазоспазму в виде значительного повышения ОПСС (2500 против 1800 дин/сек \times см²), но высокая вариабельность показателей не позволяет данную тенденцию считать статистически значимой. Между тем, в клинической практике выраженный вазоспазм часто является признаком, определяющим тяжесть состояния акушерских пациенток с ОРДС.

При сравнении показателей газообмена, биомеханики дыхания и параметров ИВЛ у акушерских пациенток были выявлены исходно наиболее тяжелые проявления ОРДС, о чем свидетельствовали достоверно более низкие значения парциального напряжения кислорода в артериальной крови (7,8%), индекса PaO_2/FiO_2 (14,1%), сатурации крови (2,1%). Динамический легочно-торакальный комплайнс у акушерских пациенток в среднем был ниже (9,1%), при этом выше было сопротивление дыхательных путей (9,5%). Отмечались более высокие цифры пикового инспираторного давления (8,4%), положительного давления в конце вдоха (7,6%) и потребности в кислороде (10,8%).

У акушерских пациенток на фоне интенсивной терапии отмечается более благоприятное течение ОРДС, отмечен более существенный прирост основных показателей газообмена по сравнению с не акушерскими пациентами, что позволило быстрее изменить параметры вентиляции в сторону более безопасных и физиологичных режимов.

Уже в течение первых суток интенсивной терапии отмечалось улучшение основных показателей оксигенации крови в акушерской группе, в то время как в не акушерской отчетливой динамики не наблюдалось. Наиболее четко прослеживалось повышение индекса оксигенации (24,7%), рост легочно-торакального комплайенса (23,2 %), что позволило снизить FiO_2 на 15,1%. Фракция шунтирования стала статистически значимо ниже в акушерской группе по сравнению с не акушерской. Следует отметить, что у пациенток акушерского профиля на 5-е сутки наблюдалась более быстрая динамика изменений индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 от исходного уровня на 129,8%, снижение фракции кислорода в дыхательной смеси на 33,9%, фракции шунта на 50%, увеличение растяжимости легких (82%) и снижение сопротивления дыхательных путей (35,7%).

При исключении из основной группы пациенток с ранним применением сурфактант-терапии, статистически значимой разницы по индексу оксигенации, как основному критерию тяжести ОРДС, на 5-е сутки интенсивной терапии между группами не наблюдалось, что свидетельствовало об эффективности применения ранней СТ. Тем не менее, темп повышения индекса оксигенации, снижения фракции шунтирования артериальной крови и параметров ИВЛ в группе акушерских пациенток был выше. Учитывая исходно более тяжелые проявления дыхательной недостаточности, у акушерских пациенток отмечалась более отчетливая динамика в сторону нормализации показателей газообмена и биомеханики дыхания, что можно объяснить уменьшением уровня гипергидратации, снижением интраабдоминального давления, связанное с родоразрешением, восстановлением положения диафрагмы, прекращением влияния плацентарных факторов.

Глава 4.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС СИНДРОМЕ У АКУШЕРСКИХ ПАЦИЕНТОК

4.1. Оценка эффективности сурфактант-терапии у акушерских пациенток с острым респираторным дистресс синдромом в зависимости от времени ее начала

Сурфактант-терапия при ОРДС до сих пор является предметом дискуссий. Для оценки эффективности ее проведения мы ретроспективно разделили пациенток, вошедших в исследование, на 3 группы: в первой группе сурфактант был введен достаточно рано – в первые 36 часов от момента появления признаков дыхательной недостаточности и снижения $PO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст. (в среднем через 18,5 часов), во второй группе — позднее (в среднем через 39,4 часа) начало СТ, в третьей группе СТ не проводилась. С помощью непараметрического критерия Краскелла-Уоллиса было установлено, что группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, срокам до начала ИВЛ и числу систем, вовлеченных в СПОН (табл. 17).

Сравнительное исследование исходных параметров биомеханики дыхания и газов крови показало, что группа пациенток, которым введение экзогенного сурфактанта было начато спустя 36 часов от начала проявлений дыхательной недостаточности, отличалась более низкими показателями легочно-торакального комплайенса. По остальным параметрам статистически значимых различий в группах не отмечалось (табл. 18).

Таблица 17 — Сопоставимость групп по основным характеристикам

Исследуемые параметры	Группы						Критерии значимости	
	Группа 1, n=20		Группа 2, n=11		Группа 3, n=10		KW-Н	p
	m	[25;75]	m	[25;75]	m	[25;75]		
Сроки введения сурфактанта (час)	18,5	12;25	39,4	36;72	-	-	-3,2 (Z)	0,002
Возраст	29	23;38	38	33;39	35	24;39	13,9	0,67
ИМТ	39	35;45	36	27;37	32	29;42	2,1	0,33
Сроки начала ИВЛ (час)	9,5	4;22	4,5	1;12	8,5	4;24	0,85	0,65
СПОН, число систем	2	2;3	3	3;4	3	2;3	4,2	0,1

Таблица 18 — Оценка исходных параметров газообмена, биомеханики дыхания и параметров ИВЛ в исследуемых группах

Исследуемые параметры	Группы						Критерии значимости	
	Группа 1, n=20		Группа 2, n=11		Группа 3, n=10		KW-Н	p
	m	[25;75]	m	[25;75]	m	[25;75]		
SpO ₂ , %	91	91;93	92	92;93	94	92;94	3,4	0,17
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	124	101;138	128	110;133	137	109; 150	1,33	0,17
pO ₂ , мм рт.ст.	62	61;74	58	58;69	62	61;65	0,87	0,88
FiO ₂ , %	50	50;70	50	47;60	62	61;65	1,17	0,77
PaCO ₂ , мм рт.ст.	34	31;36	38	36;40	37	32;40	11,2	0,005
Shunt,%	22	20;23	22	21;23	21	18;23	0,96	0,74
pH	7,4	7,3;7,4	7,4	7,3;7,5	7,3	7,3;7,4	0,86	0,37
PEEP, см H ₂ O	12	11;14	12	11;13	12	11;13	3,47	0,34
PAP, см H ₂ O	32	26;32	28	26;31	31	30;32	0,99	0,42
Cltd, мл/см H ₂ O	29	24;29	26,4	22;31	31,5	29;34	9,3	0,03
Raw, смH ₂ O/л/с	15	12;18	14	11;16	15	12;18	2,67	0,55

Через 24 часа в 1 группе отмечалось увеличение PaO_2/FiO_2 , PaO_2 , $Cltd$, снижение PIP и PEER, тогда как во 2 и 3 группах эти значения менялись не существенно (табл. 19), что свидетельствовало в пользу более раннего назначения СТ при имеющихся показаниях.

Таблица 19 — Оценка параметров газообмена, биомеханики дыхания и параметров ИВЛ в исследуемых группах через 24 часа

Исследуемые параметры	Группы						Критерии значимости	
	Группа 1, n=20		Группа 2, n=11		Группа 3, n=10		KW-H	p
	m	[25;75]	m	[25;75]	m	[25;75]		
$SpO_2, \%$	94	93;95	94	92;95	93	92;94	2,38	0,19
PaO_2/FiO_2 , мм рт.ст.	186	233;166	149	140;160	155	146;162	13,9	0,001
pO_2 , мм рт.ст.	81	70;90	71	66;80	73	68;76	6,36	0,006
FiO_2	44	40;50	47	45;50	47	45;50	4,16	0,43
$PaCO_2$, мм рт.ст.	33	31;36	36	30;42	37	37;38	4,33	0,01
Shunt, %	17	15;19	18	15;20	18	16;21	2,4	0,08
pH	7,4	7,4;7,5	7,4	7,4;7,5	7,4	7,4;7,5	0,29	0,56
PEER, см H_2O	10	9;10	11	10;11	11	11;12	14,9	0,001
PIP, см H_2O	24	22;25	26	25;28	27	26;29	15,6	0,004
$Cltd$, мл/см H_2O	44	41;47	38	32;44	39	35;44	10,1	0,04
Raw , см $H_2O/л/с$	12	10;12	12	11;15	13	12;16	5,23	0,07

Через 48 часов от начала интенсивной терапии во 2 и 3 группах сохранялась низкая сатурация ($m=94\%$) в то время как в 1 группе она была более высокой ($m=95\%$), сохранялся низкий уровень PaO_2/FiO_2 , что требовало поддержания достоверно более высокой FiO_2 (44 и 45 против 38 в 1 группе). В группе ранней СТ отмечалась более быстрая динамика роста PaO_2/FiO_2 на 90,0%, от первого этапа исследования к третьему, в то время как в группе 2 увеличение составило 34,3%, в 3 группе 27,7%. В 1 группе наиболее быстро удалось уйти от высоких значений PEER и снизить его на 25,0%, тогда как во 2 и 3 группах только на

16,6%. Уровень PIP в 1 группе снижался быстрее и статистически значимо отличался от 2 и 3 групп. Также заслуживала внимания динамика Clt на этапах интенсивной терапии: если в 1 группе прослеживалась отчетливая тенденция к повышению (29 – 44 – 48), то во 2 и 3 группах такой динамики не наблюдалось, что еще раз свидетельствовало в пользу раннего проведения СТ, возможно и при более устойчивых исходных параметрах биомеханики дыхания и газов крови (табл. 20).

Таблица 20 — Оценка параметров газообмена и биомеханики дыхания в исследуемых группах через 48 часов

Исследуемые параметры	Группы						Критерии значимости	
	Группа 1, n=20		Группа 2, n=11		Группа 3, n=10		KW -H	p
	m	[25;75]	m	[25;75]	m	[25;75]		
SpO ₂ , %	95	95;96	94	94;95	94	93;95	14,5	0,007
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	236	216;265	172	156;192	175	164;180	22,5	<0,001
PaO ₂ , мм рт.ст.	90	65;120	76	70;80	80,2	78;82	7,45	<0,001
FiO ₂	38	35;40	44	40;50	45	45;46	21,0	<0,001
Shunt, %	13	11;15	17	15;18	17	15;18	15,2	<0,001
pH	7,4	7,3;7,4	7,4	7,4;7,4	7,4	7,4;7,5	0,1	0,48
PEEP, см H ₂ O	9	8;9	10	9;10	10	9;10	16,9	<0,001
PIP, см H ₂ O	23	21;24	25	24;26	26	24;28	15,5	<0,001
Clт, мл/см H ₂ O	48	46;52	42,5	40;47	41,7	38;44	18,8	<0,001
Raw, см H ₂ O/л/с	10	10;12	12	11;13	12	11;13	9,6	0,01
PaCO ₂ , мм рт.ст.	32	29;34	33	30;36	33	32;34	2,4	0,15

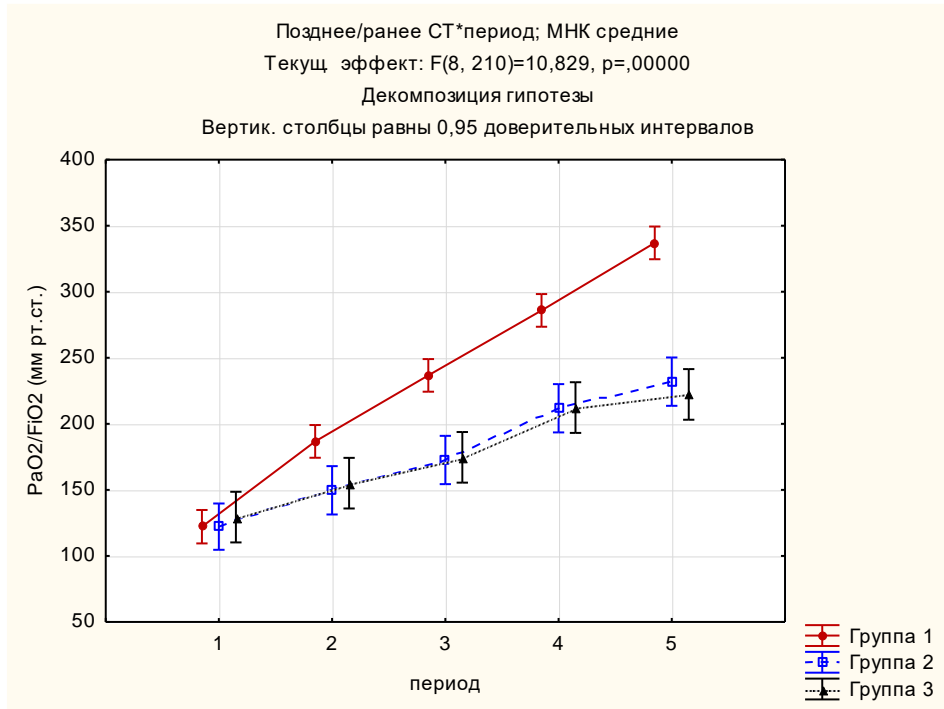
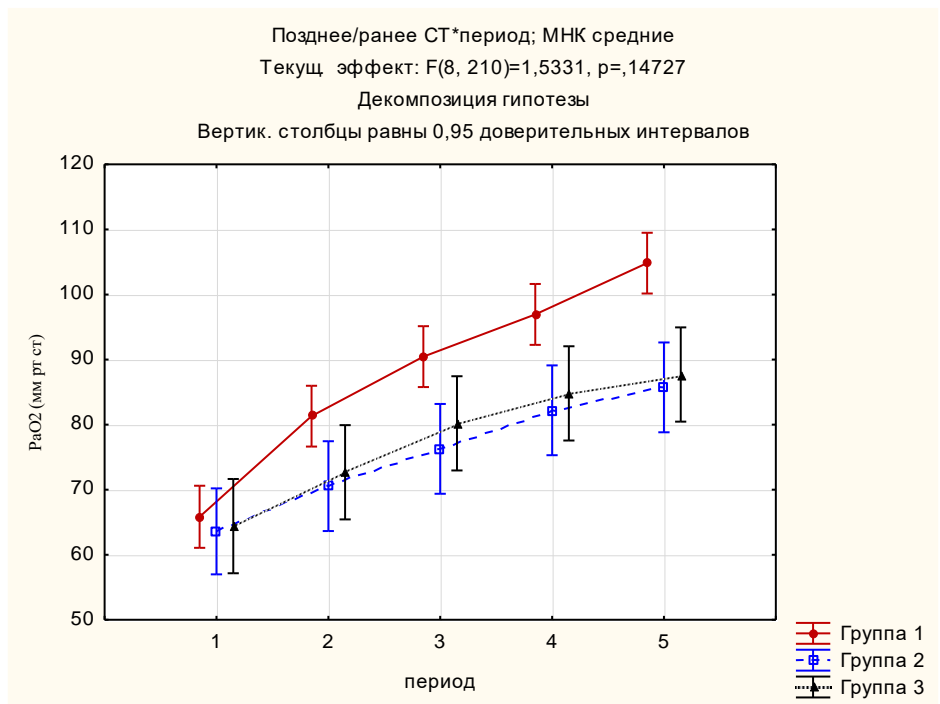
Через 72 часа в 1 группе отмечалось стабильное улучшение показателей газообмена. Значения SpO₂, PaO₂/FiO₂, PaO₂ достоверно превышали аналогичные показатели во 2 и 3 группах, фракция шунтирования крови в 1 группе снизилась на 48,8%, тогда как во 2 и 3 группах на 32,7% и 29,6% соответственно. Достоверно улучшились показатели податливости легких и грудной клетки, что

выразилось в повышении легочно-торакального комплайенса и снижении уровня сопротивления дыхательных путей в 1 группе, в сравнении со 2 и 3 группами. Уровень рН и PaCO₂ в группах не отличались (табл. 21).

Таблица 21 — Оценка параметров газообмена и биомеханики дыхания в исследуемых группах через 72 часа

Исследуемые параметры	Группы						Критерии значимости	
	Группа 1, n=20		Группа 2, n=11		Группа 3, n=10		KW -H	p
	m	[25;75]	m	[25;75]	m	[25;75]		
SpO ₂ , %	96	96;97	95	95;96	95	95;95	18,3	0,001
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	277	261;323	211	193;234	212	210;220	28,6	<0,001
pO ₂ , мм рт.ст.	97	80;104	82	78;88	84,8	80;88	9,7	0,007
FiO ₂	34	30;35	39	35;45	40	38;41	17,2	<0,001
Shunt, %	11	10,0;12,0	14	13;16	15	12;17	18,9	<0,001
pH	7,4	7,3;7,4	7,4	7,3;7,4	7,4	7,3;7,4	0,23	0,88
PEEP, см H ₂ O	8	7;9	9	8;10	9	9;10	12,7	0,002
PIP, см H ₂ O	21	19;22	24	22;25	25	24;27	19,5	<0,001
Clт, мл/см H ₂ O	51,5	50;56	45,3	43;48	46	44;49	19,6	<0,001
Raw, см H ₂ O/л/с	7,5	7;11	10,0	9;12	10,8	10;12	11,2	0,004
PaCO ₂ , мм рт.ст.	35	32;37	34	33;36	32	33;34	3,8	0,15

Динамика изменений основных показателей уровня оксигенации крови и газообмена в исследуемых группах представлена на рисунках 19–22.

Рисунок 19 — Изменение индекса PaO₂/FiO₂ в исследуемых группахРисунок 20 — Изменение PO₂ в исследуемых группах

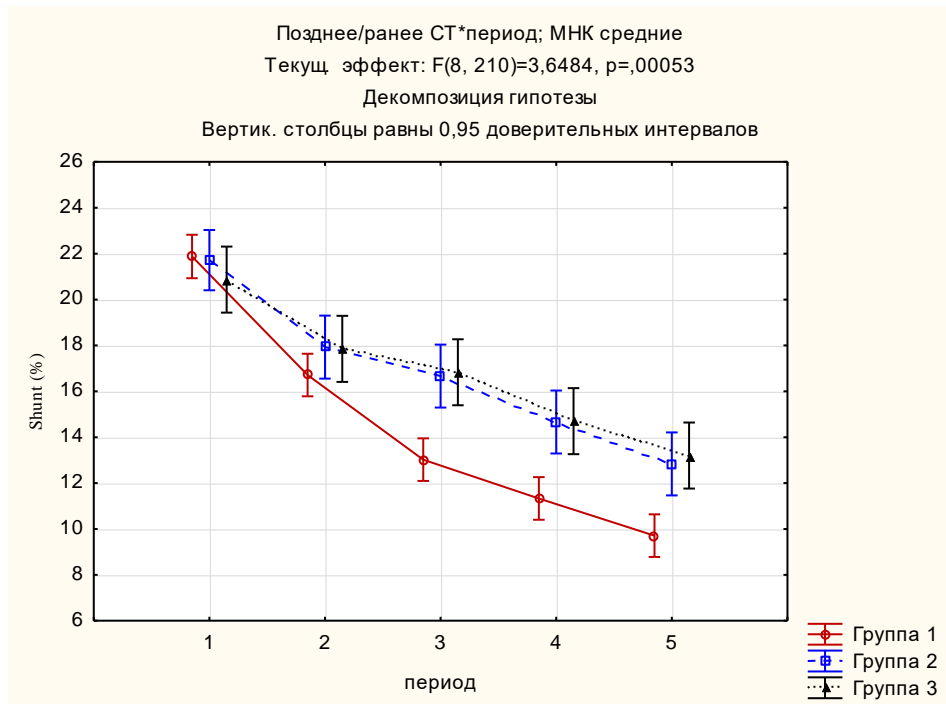


Рисунок 21 — Изменение фракции Shunt, в исследуемых группах

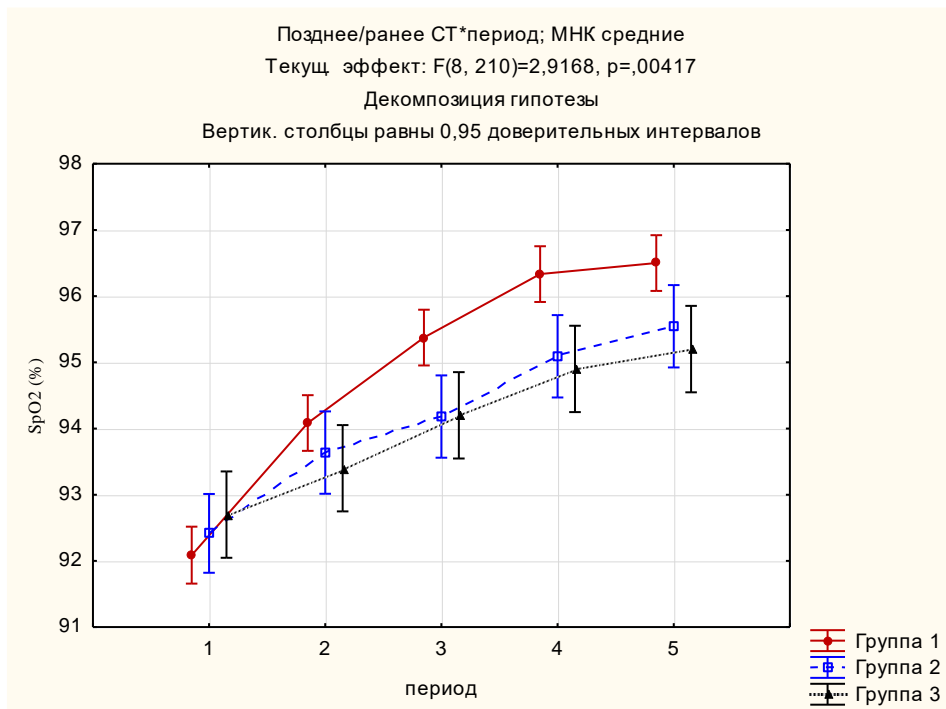


Рисунок 22 — Изменение SpO₂, в исследуемых группах

Изменение параметров ИВЛ и механики дыхания в 1 группе были статистически значимыми. На фоне улучшения растяжимости легких

наблюдалось отчетливое снижение показателей РЕЕР и РІР. Уже к концу вторых суток у пациентов 1 группы удалось снизить концентрацию кислорода до 40%, в то время как во 2 и 3 группах таких значений достигнуто не было (рис. 23 и 24).

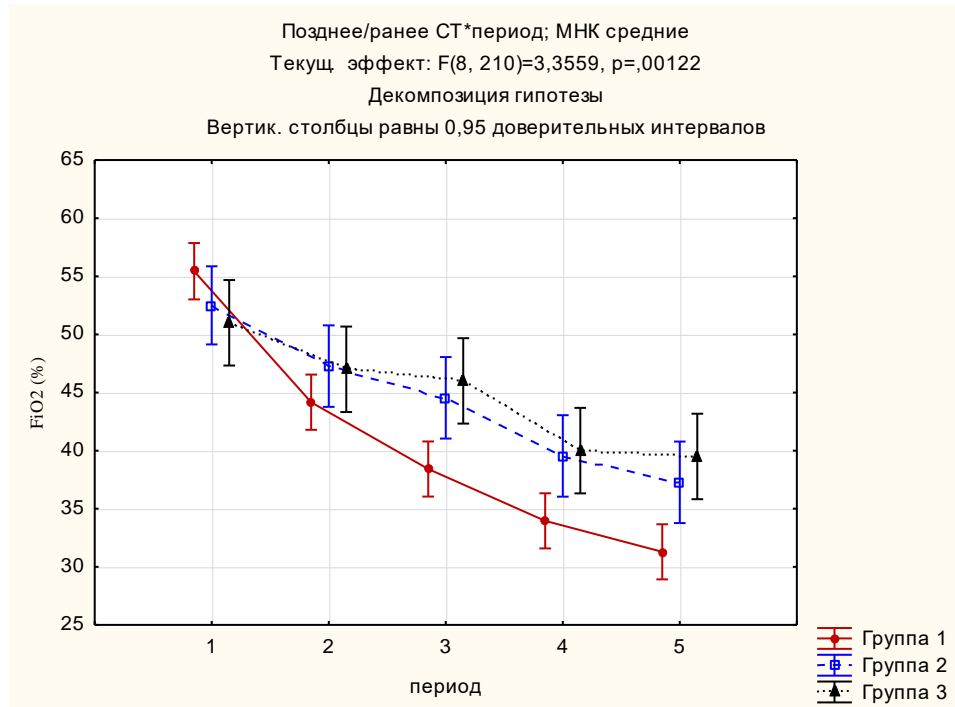


Рисунок 23 — Изменение FiO_2 в исследуемых группах

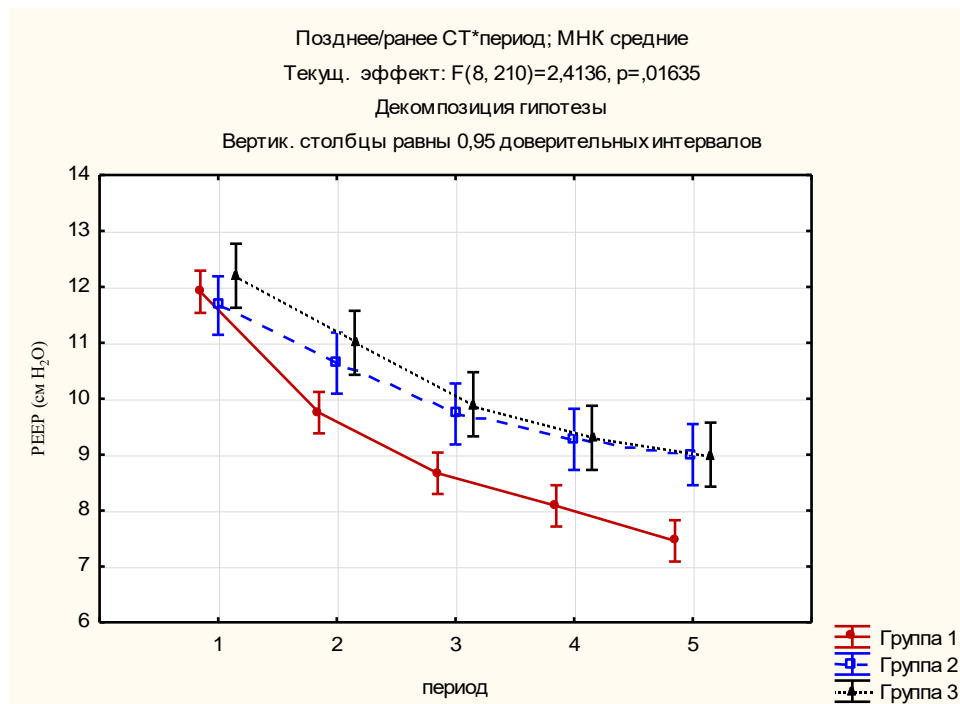


Рисунок 24 — Изменение РЕЕР в исследуемых группах

Для более наглядной оценки значения сроков начала СТ мы сравнили основные показатели газообмена и биомеханики дыхания у пациентов с поздним проведением СТ и без СТ на различных этапах исследования (табл.22).

Таблица 22 — Динамика показателей газообмена и биомеханики дыхания у пациентов 2 и 3 групп

Показатель	группы	этапы исследования				
		1	2	3	4	5
SpO ₂ , %	2	92±1,5	93±1,1	94±1,0	95±0,7	95±0,5
	3	93±1,6	94±1,2	94±0,9	95±0,9	95±0,8
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	2	124±18,4	148±14,0	176±19,9	220±29,9	238±25,8
	3	129±19,2	154,6±14,5	175±12,8	212±10,8	220±21,0
PaO ₂ , мм рт.ст.	2	64±8,14	71±7,1	78±5,4	84±8,8	86,5±10,8
	3	63±5,0	73,5±6,3	85±4,6	87±9,9	89±9,0
FiO ₂	2	52±6,2	44±2,5	45±0,1	40±6,4	36±4,5
	3	51±6,4	47±3,5	45±2,1	40±3,3	40±2,8
Shunt, %	2	22±1,9	18,3±1,5	16±2,5	15±1,3	13±2,1
	3	21±2,6	19±3,8	18±2,7	14±2,7	14±1,4
PH	2	7,4±1,7	7,4±1,2	7,4±0,1	7,4±0,1	7,4±0,4
	3	7,3 ±0,1	7,4±0,1	7,4±0,1	7,4±0,1	7,4±0,1
PEEP, см H ₂ O	2	12±0,7	11±0,5	10±0,7	9±1,0	9±1,2
	3	12±0,4	11±0,7	10±0,7	9±0,7	9±0,1
PIP, см H ₂ O	2	30±3,3	26±2,3	25±2,2	24±2,2	24±1,4
	3	31±1,7	28±1,8	25±2,5	25±2,4	25±2,0
Clt, мл/см H ₂ O	2	25±4,8*	36±4,8	42±5,8	45±6,0	47,7±4,8
	3	31±2,1	39±5,2	41±3,5	48±4,5	49±4,8
Raw, см H ₂ O/л/с	2	14±2,0	12±1,9	12±1,4	11±2,4	11±2,1
	3	15±3,1	13±2,3	11±1,8	11±1,2	10±0,8
PaCO ₂ , мм рт.ст.	2	39±3,6	39,5±5,3	35±4,3	35,4±2,1*	34,6±3,7
	3	38±3,0	38±3,3	33±3,4	33±1,8	35±3,2

Примечание: * — достоверное различие между 2 и 3 группами (p<0,05)

Статистически значимо выше были лишь исходные значения легочно-торакального комплайенса у пациентов 2 группы и PaCO₂ через 48 часов от начала интенсивной терапии. По остальным исследуемым показателям статистически значимых отличий в динамике не наблюдалось, что свидетельствовало о крайне низкой эффективности позднего применения СТ.

Безусловно, оценка влияния сурфактант-терапии на исход ОРДС у акушерских пациенток была бы не полностью объективной без учета таких факторов, как длительность ИВЛ и сроки пребывания пациентов на реанимационной койке. В 1 группе средняя длительность ИВЛ была статистически значимо ниже ($p < 0,001$) и составила $5,2 \pm 1,2$, во 2 группе — $7,1 \pm 1,4$, в 3 группе — $7,5 \pm 1,5$ суток. Длительность госпитализации в отделении реанимации также наименьшей была у пациентов 1 группы — $7,3 \pm 1,5$, в отличие от 2 группы — $10,1 \pm 1,6$ и 3 группы — $11,2 \pm 1,8$ суток. В целом состояние легочной вентиляции и эффективность газообмена находились в тесной связи с лечебными мероприятиями, что наиболее наглядно можно представить в трехмерном графическом изображении как зависимость инспираторного давления PIP от времени начала ИВЛ и сроков введения сурфактанта. На рис. 25 представлено, что чем меньше время до начала ИВЛ и до введения сурфактанта, тем лучше растяжимость легких и меньше уровень PIP.

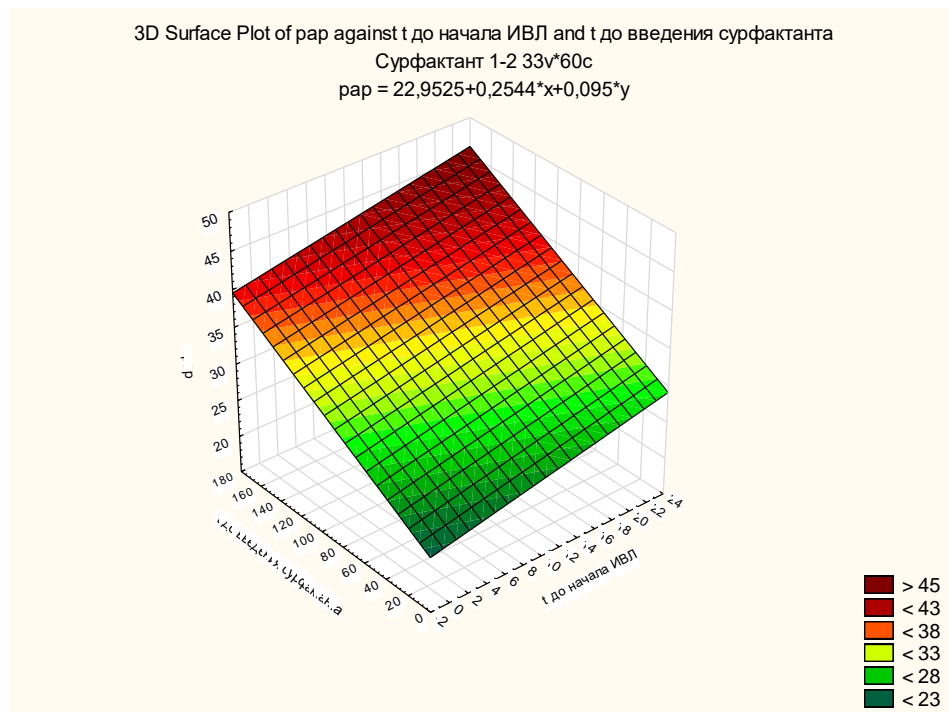


Рисунок 25 — Зависимость PIP от времени начала ИВЛ и сроков начала введения сурфактанта

В свою очередь, также время начала ИВЛ и сроки введения сурфактанта определяли фракцию кислорода во вдыхаемой смеси FiO_2 , что отражено на рис. 26.

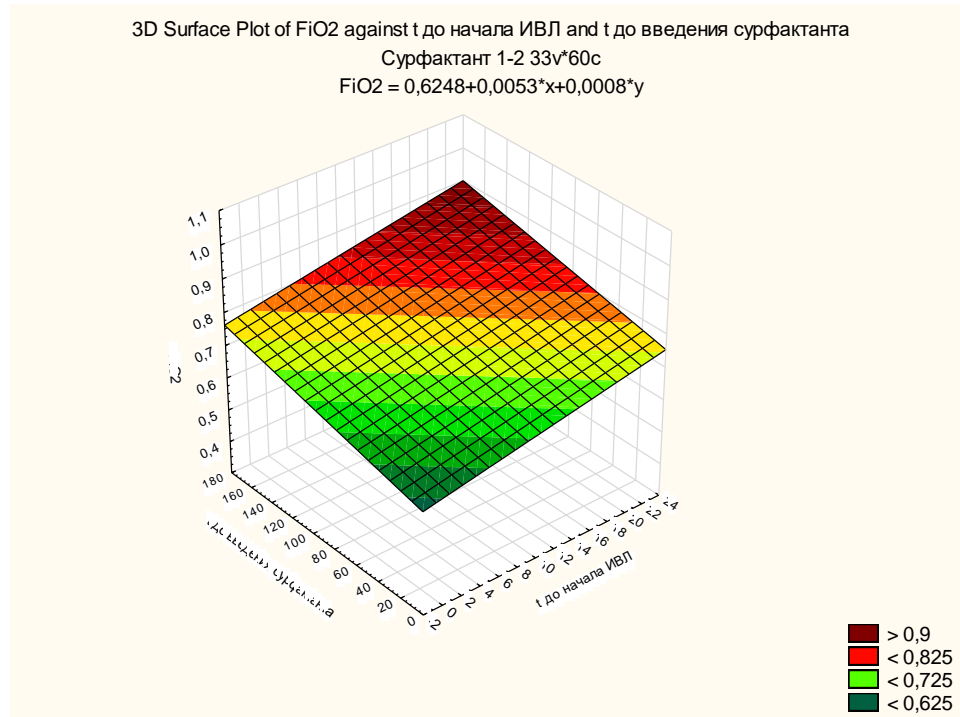


Рисунок 26 — Зависимость FiO_2 от времени начала ИВЛ и сроков начала введения сурфактанта

Исследуя влияние лечебных мероприятий на улучшение показателей легочной растяжимости, в частности, PIP, мы увидели, что в процессе проведения интенсивной терапии (СТ и ИВЛ) имеют место различные показатели легочной растяжимости. В целом, если сравнивать значимость лечебных мероприятий между собой, то корреляционную связь между сроками начала ИВЛ и СТ, можно выразить в графике корреляционных зависимостей (рис. 27), из которого видно, что наиболее динамичным является влияние на легочную растяжимость (по показателю PIP) именно раннее начало СТ, что отражено в более крутом характере кривой зависимости (коэффициент корреляции $r = 0,56$, коэффициент детерминации $r^2 = 0,32$), тогда как сроки начала ИВЛ в меньшей степени (коэффициент корреляции $r = 0,06$, коэффициент детерминации $r^2 = 0,0044$), кривая корреляционной зависимости более пологая, из чего можно сделать

закключение о том, что ИВЛ оказывает в основном заместительную функцию, в то время как СТ – лечебную.

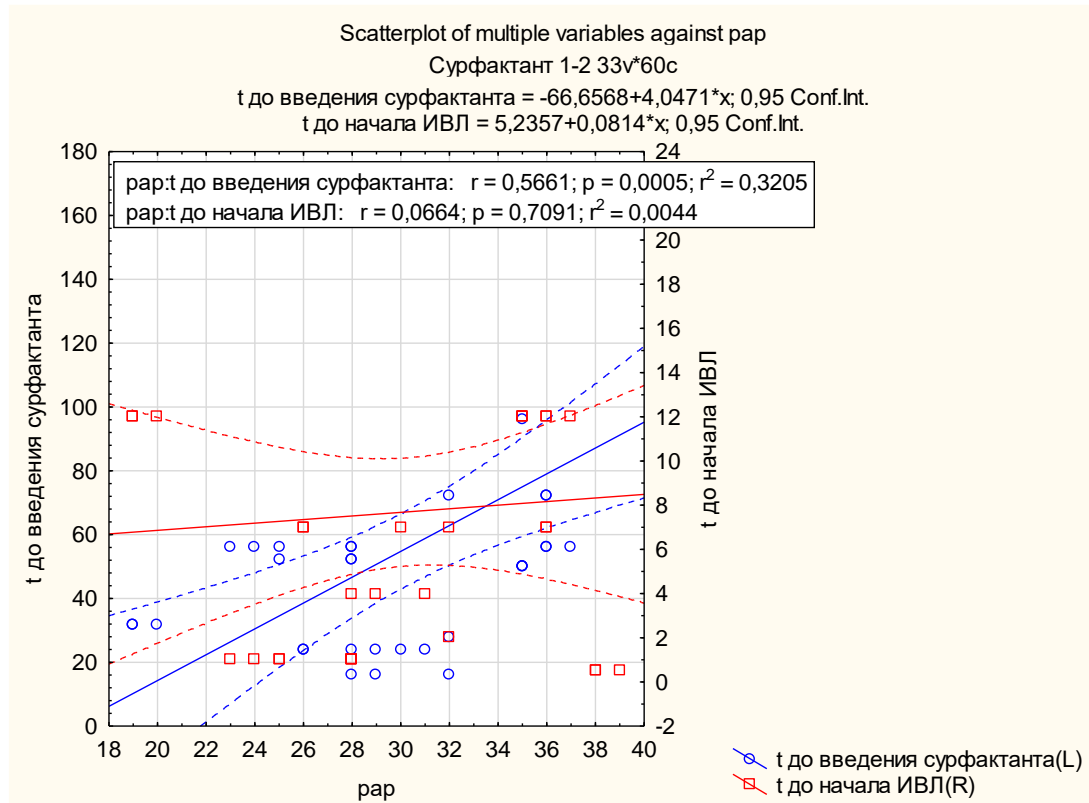


Рисунок 27 — Корреляционная связь PIP с временем начала ИВЛ (часы) и сроками начала проведения СТ

4.2. Оценка эффективности постоянной вено-венозной гемофильтрации у акушерских пациенток с острым респираторным дистресс синдромом

Как было представлено в 3 главе, ОРДС у акушерских пациенток развивается на фоне высокой гидрофильности тканей с повышенной сосудистой проницаемостью, выраженным повышением объема внеклеточной жидкости и отеками (см. табл. 9). На сегодняшний день появляется все больше доказательств того, что гиперволемиа сама по себе оказывает негативное воздействие на функции различных органов и способствует увеличению летальности тяжелых пациентов даже без повреждения почек [67; 72; 129]. Функция почек при этом не демонстрировала тесной связи между концентрационными и фильтрационными показателями: коэффициент корреляции между уровнем внеклеточной жидкости

и уровнем мочевины сыворотки крови составил $r = 0,29$ ($p = 0,32$), что свидетельствовало об отсутствии значимой связи между ними (рис. 28). Клинически применение фуросемида было эффективным лишь у 2 пациенток из 17, что составило 12%, т.е. в 88% случаев диуретики были неэффективны.

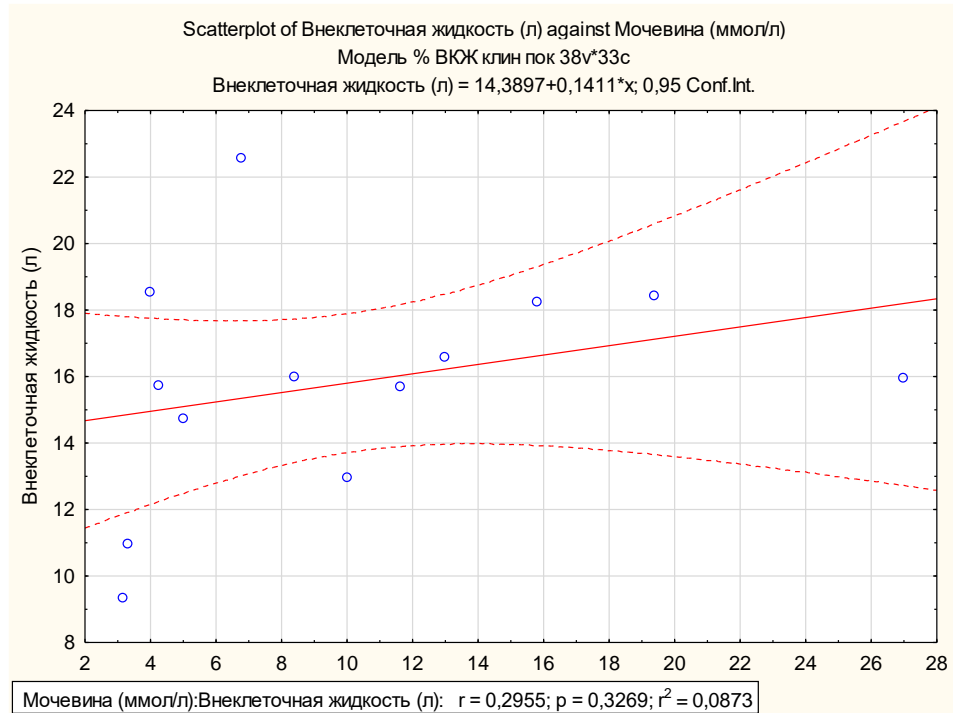


Рисунок 28 — Зависимость уровня мочевины сыворотки крови от объема внеклеточной жидкости

Накапливающаяся внеклеточная жидкость может мигрировать в интерстициальное пространство, в частности, в интерстиций легких, ухудшая газообмен. Изучение связи объема внеклеточной жидкости с объемом альвеолярной вентиляции при акушерском ОРДС (рис. 29) продемонстрировало, что эти показатели находятся в тесной обратной корреляционной связи ($r = -0,75$; $p = 0,03$), ставя перед клиницистом задачу: для улучшения газообмена необходимо элиминировать чрезмерно накопившуюся внеклеточную жидкость. Отсутствие влияния функции почек на объем внеклеточной жидкости является аргументом в пользу проведения ЗПТ.

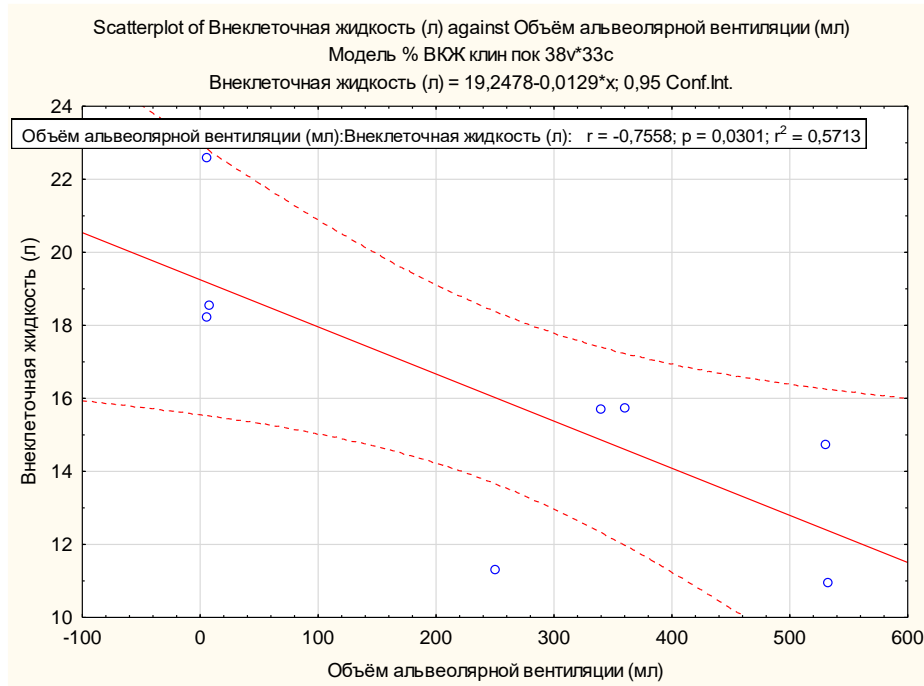


Рисунок 29 — Обратная зависимость объема альвеолярной вентиляции от объема внеклеточной жидкости

Из 41 женщины, составивших группу акушерских пациенток с ОРДС, постоянная вено-венозная гемофильтрация проведена у 11. Показаниями для ее проведения у 10 женщин явилась клиническая и рентгенологическая картина отека легких, у 1 – ОРДС в сочетании с ОПН в стадии олигоурии без отклонения от нормы показателей креатинина и мочевины. Наиболее сходный респираторный статус и показатели газообмена отмечались у 9 родильниц, которым проводилась аналогичная интенсивная терапия, но без использования ПВВГФ. Пациентки не отличались по возрасту и сроку гестации на момент поступления в ОРИТ, а также не было получено статистически значимых отличий по числу систем, вовлеченных в СПОН и по тяжести ОРДС. Оценка по АРАСНЕ II и прогнозируемый риск развития летального исхода также не нес статистически значимых отличий в связи с большим разбросом величин внутри групп (табл. 23).

Таблица 23 — Оценка исходных данных в исследуемых группах

Показатели	Группа с ПВВГФ, n=11	Группа без ПВВГФ, n=9	Значение двухвыборочного t-критерия Стьюдента для нормально распределенных признаков	Уровень значимости p
Возраст, г.	28,7±2,3	29,8±1,3	0,42	p>0,05
Срок гестации, нед.	32,6±2,0	33,1±1,1	0,22	p>0,05
СПОН, число систем	3,3±0,4	2,9 ±0,2	1,34	p>0,05
Стадии ОРДС	2,6±0,2	2,3±0,1	1,34	p>0,05
Оценка по АРАСНЕЦ, баллы	24,5±2,2	22,3±1,1	1,0	p>0,05
Прогнозируемый риск смерти по АРАСНЕЦ, %	28,5±5,5	26,7±3,0	0,29	p>0,05

Сравнение по данным газов крови, показателям биомеханики дыхания также не несло статистически значимых отличий. Оценка водных секторов показала, что в группе пациенток, которым были выставлены показания к ПВВГФ, отмечалась тенденция к повышению объема внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, приводило к росту импеданса тканей (без статистически значимых отличий). Относительно внутриклеточного объема такой тенденции не наблюдалось. Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий, выявленные тенденции свидетельствовали о более значительных изменениях водно-солевого обмена, что в основном и послужило в каждом конкретном случае поводом для формулировки показаний к ПВВГФ (табл.24).

Таблица 24 — Оценка исходных параметров газообмена, биомеханики дыхания и водных секторов в исследуемых группах

Исследуемые параметры	Группы		Значение двух-выборочного t-критерия Стьюдента для нормально распределенных признаков	Уровень значимости, p
	Группа с ПВВГФ, n=11	Группа без ПВВГФ, n=9		
pH	7,29±0,03	7,31±0,06	0,30	>0,05
PaCO ₂ , мм рт.ст.	34,4±3,2	32,0±7,4	0,3	>0,05
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст	93,9±16,6	104±20,7	0,38	>0,05
FiO ₂ , %	65±1,2	62±0,9	0,89	0,92
PIP, см H ₂ O	30,5±3,4	28,3±4,7	1,23	0,23
PEEP, см H ₂ O	10,4±1,4	10,1±1,4	0,37	0,71
Cl _t , мл/см вод. ст.	25,0±4,3	23±4,0	1,2	0,23
Внук ОЖ, л	22,1±0,8	21,6±1,0	0,3	>0,05
ВнекОЖ, л	18,6±3,5	17,1±1,9	1,07	0,29
ОП, л	2,55±0,09	2,50±0,1	0,3	>0,05
ИМ 230, Ом	213,8±7,6	183,5±18	1,5	>0,05

Проведение ПВВГФ сопровождалось более быстрым эффектом снижения потребности в кислороде уже в течение первых двух суток от момента поступления $p = 0,005$ (рис. 30). Построенные на основании полученных данных кривые Каплана-Мейера также продемонстрировали статистически значимое снижение потребности в кислороде уже в первые часы от момента начала процедуры ПВВГФ (рис. 31).

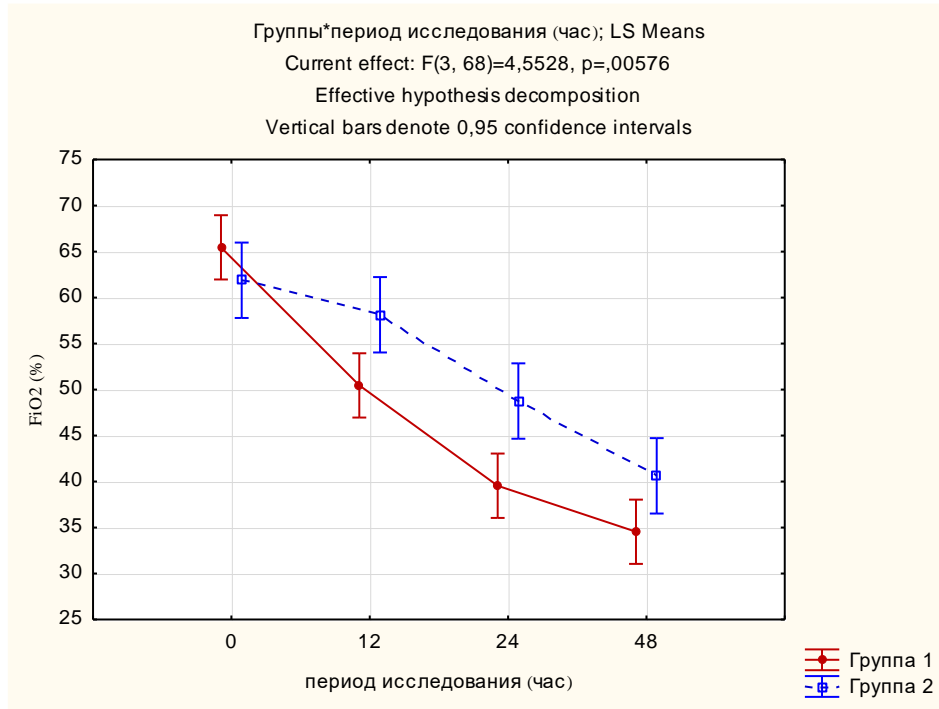


Рисунок 30 — Снижение потребности в кислороде в группе с ПВВГФ (на рисунке группа 1) и без ПВВГФ (группа 2); $p=0,005$

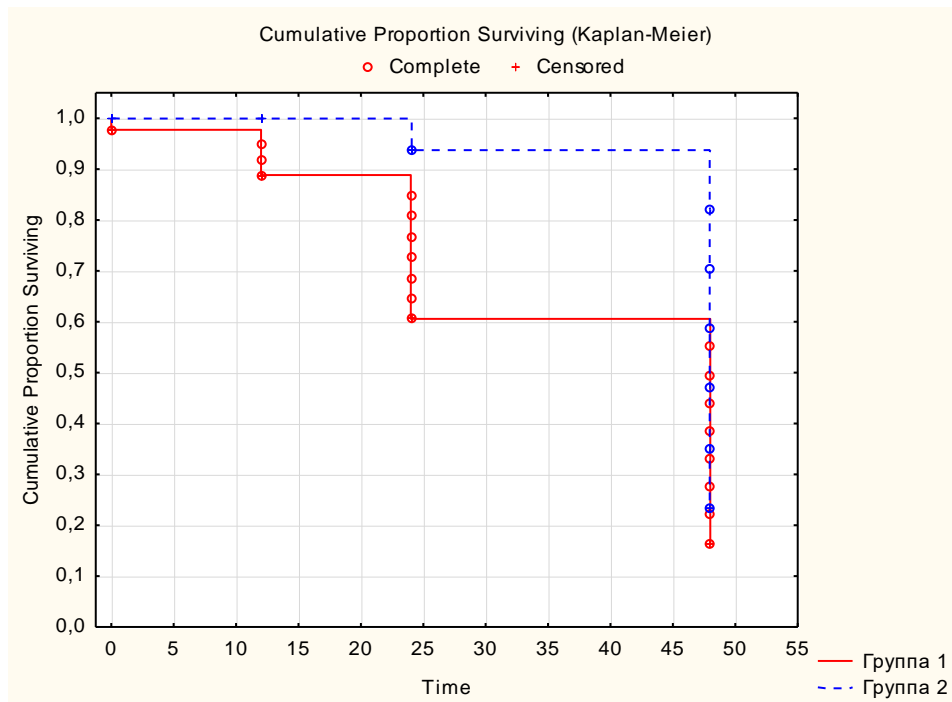


Рисунок 31 — Кривые Каплана-Мейера, отражающие снижение потребности в кислороде в группе с ПВВГФ (на рисунке Группа 1); $\text{Log-RankTest}_{WW} = 3,9474$
 $\text{Sum} = 13,829$ $\text{Var} = 3,4160$ $\text{Teststatistic} = 2,1357$ $p = 03270$

Данная методика также позволила быстрее поднять индекс оксигенации ($p=0,02$), хотя в течение первых 48 часов он и не достигал нормальных значений в обеих группах (рис.32).

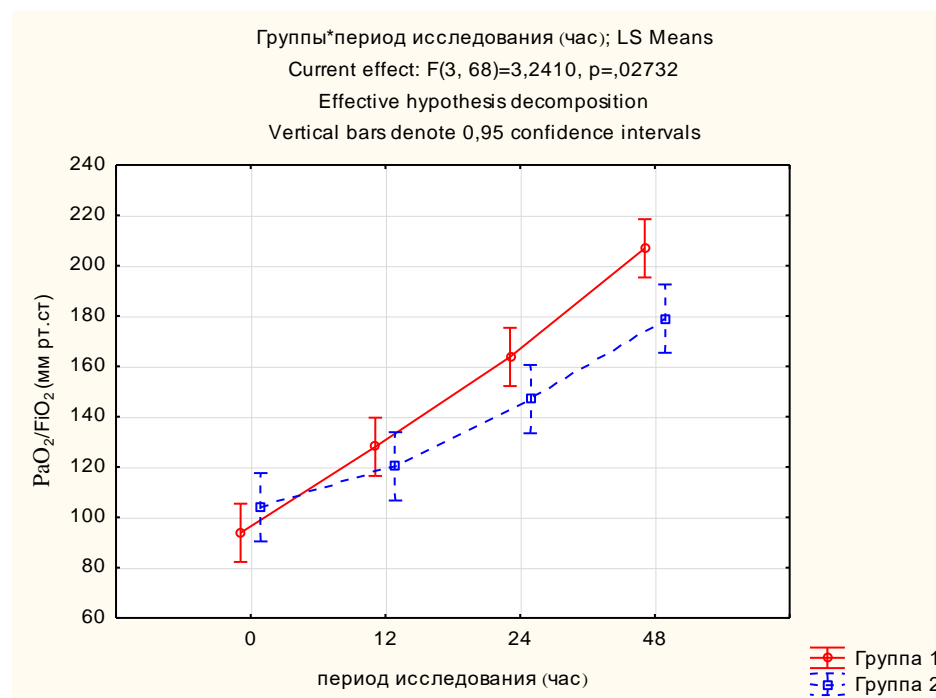


Рисунок 32 — Изменение показателя индекса оксигенации в группе с ПВВГФ (группа 1) и без ПВВГФ (группа 2); $p=0,027$

Значения рН в группе с ПВВГФ изменялись значительно быстрее ($p=0,001$), чем индекс оксигенации, и даже при выраженном ацидозе ($pH<7,2$) достигали нормальных значений уже в течение первых 12 часов после начала проведения гемофильтрации, что было связано с качественным составом замещающих буферных растворов, имеющих сбалансированный рН и электролитный состав, обеспечивающий оптимальный электролитный и кислотно-основной баланс при проведении процедуры (рис. 33)

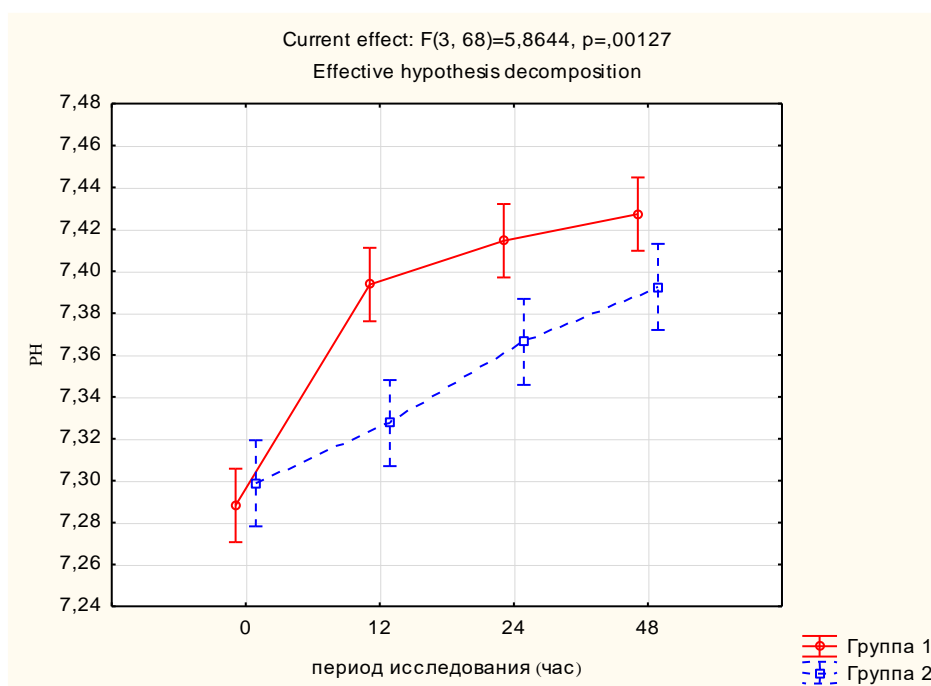


Рисунок 33 — Изменение pH в группе с ПВВГФ (группа 1) и без ПВВГФ (группа 2); $p=0,001$

Кроме того, при включении ПВВГФ в комплекс общепринятой терапии ОРДС происходило более быстрое улучшение показателей биомеханики дыхания, в частности повышение комплайенса ($p=0,0003$), (рис. 34), и снижение пикового инспираторного давления ($p=0,01$), (рис. 35).

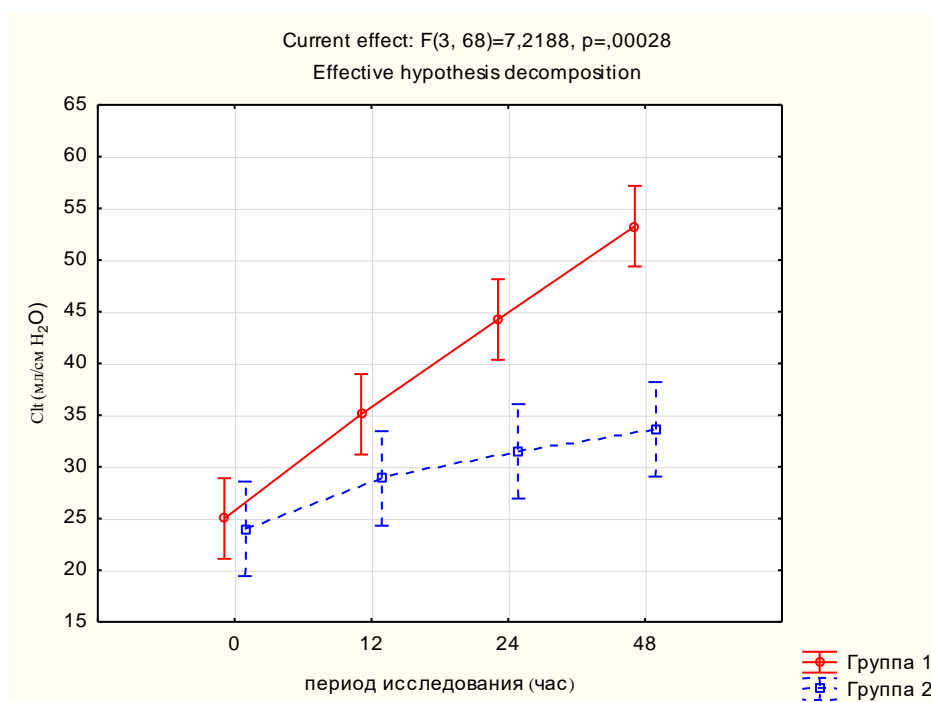


Рисунок 34 — Изменение Clt в группе с ПВВГФ (группа 1) и без ПВВГФ (группа 2); $p=0,00028$

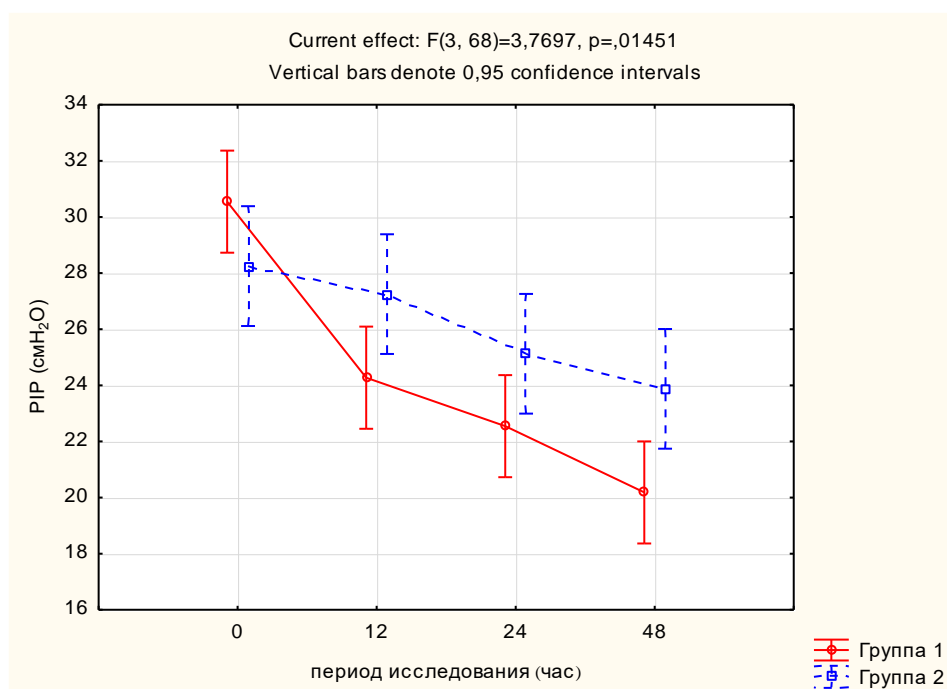


Рисунок 35 — Изменение PIP в группе с ПВВГФ (группа 1) и без ПВВГФ (группа 2); $p=0,014$

Улучшение газообмена и параметров биомеханики дыхания позволяли более быстро уходить от повреждающих режимов вентиляции при применении ЗПТ, в том числе, снижать параметры РЕЕР (рис. 36).

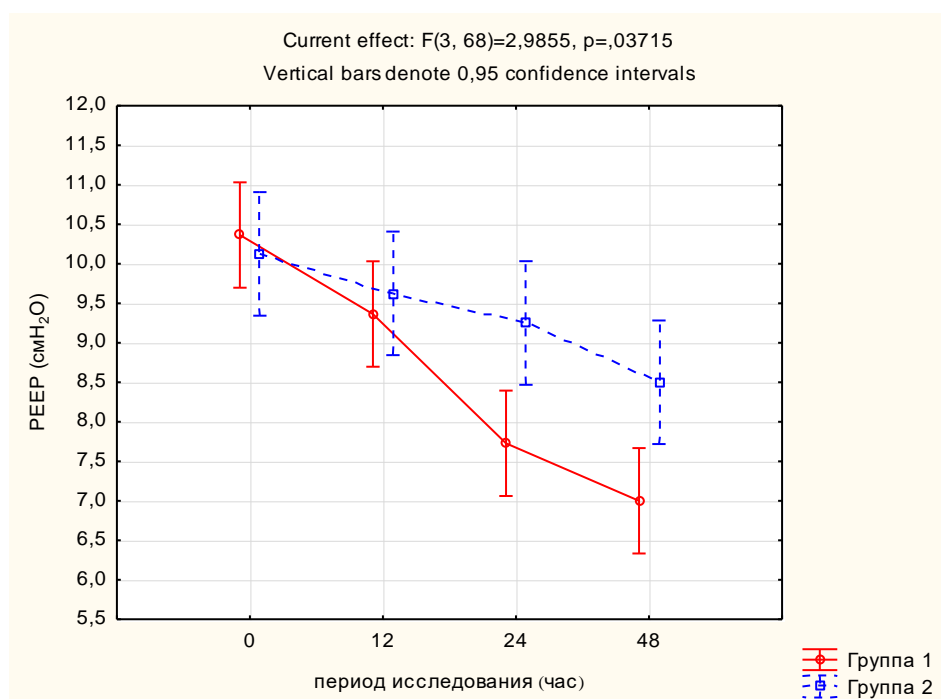


Рисунок 36 — Изменение РЕЕР в группе с ПВВГФ (группа 1) и без ПВВГФ (группа 2); $p=0,037$

Вместе с тем, было обнаружено, что применение ПВВГФ достоверно влияло на сокращение длительности ИВЛ: $p=0,00028$ (рис. 37).

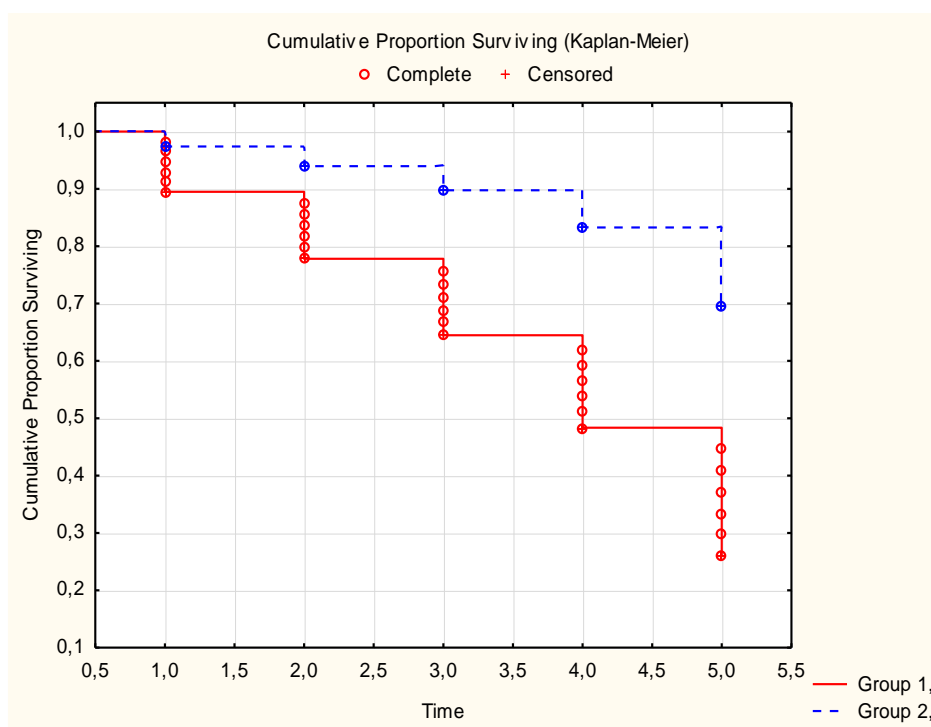


Рисунок 37 — Кривые Каплана-Мейера отражающие влияние применения ПВВГФ на продолжительность ИВЛ (на рисунке group 1); Log-Rank Test: $WW = 9,7368$ $Sum = 29,111$ $Var = 7,1719$ $Test\ statistic = 3,635$, $p = 0,00028$

Как показал анализ клинического течения ОРДС у акушерских пациенток, основной целью ПВВГФ являлось удаление внеклеточной жидкости с целью улучшения транспорта кислорода и разрешения ОРДС. Для конкретизации показаний была построена биномиальная регрессионная модель для определения необходимости проведения ПВВГФ в зависимости от показателя внеклеточной жидкости. На рис. 38 видно, что потребность в ПВВГФ резко возростала при ВнекОЖ, превышающем 18 л, а при достижении 24 л проведение гемофильтрации было показано в 100% случаев.

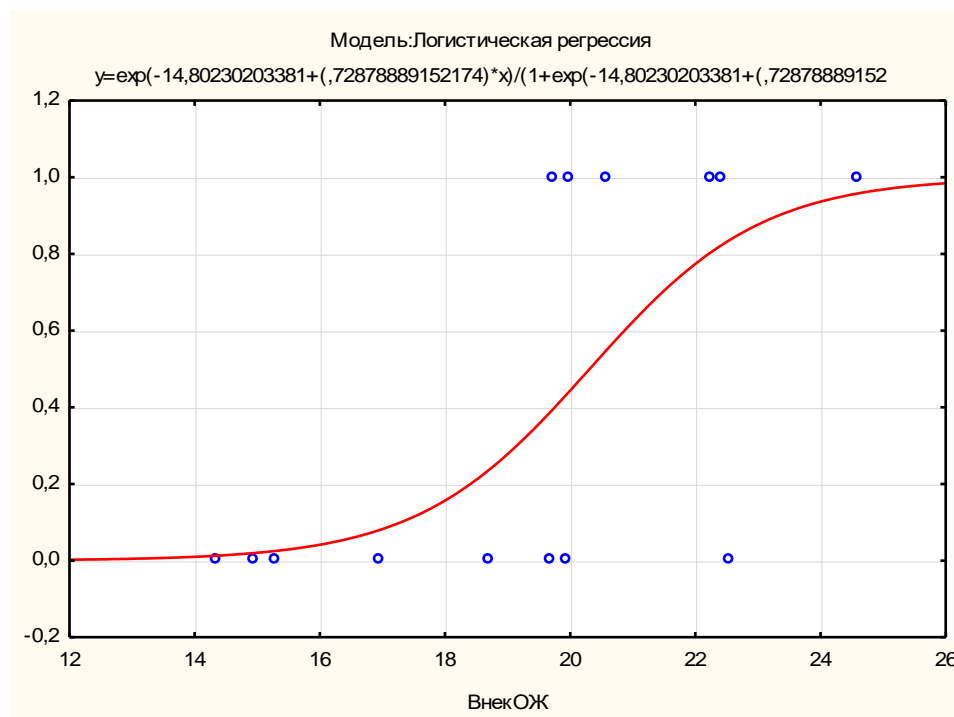


Рисунок 38 — Регрессионная модель определения необходимости проведения ПВВГФ в зависимости от показателя внеклеточной жидкости

Резюме.

Проведенные исследования позволили доказать, что раннее применение сурфактант-терапии, уже спустя 12 часов от начала интенсивной терапии, способно купировать ацидоз и гиперкапнию, а более позднее введение сурфактанта вело к сохраняющимся нарушениям газообмена в виде достоверно низкого PaO_2/FiO_2 , повышенной потребности в кислороде и высокого PIP, что свидетельствовало в пользу более раннего начала сурфактант-терапии. Именно в группе раннего применения СТ отмечался статистически значимый рост PaO_2/FiO_2 , в то время как в группе более позднего начала темп изменений данного параметра была значительно ниже. Динамика FiO_2 демонстрировала отчетливую тенденцию к снижению в группе ранней СТ, в то время как в группе поздней СТ и при ее отсутствии изменения происходили в более медленном темпе. Также было установлено, что ранняя сурфактант-терапия способствовала улучшению податливости грудной клетки, что выражалось в росте Clt и индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 .

Более раннее время начала ИВЛ, также как и СТ, повышают растяжимость легких и снижают PIP, они также определяют и уровень PaO_2/FiO_2 , FiO_2 и Clt. Между тем, наибольшее влияние на рост легочной растяжимости (по показателю PIP) имело именно раннее начало СТ ($r=0,56$; $p=0,0005$), а не ИВЛ ($r=0,06$; $p=0,7$), из чего можно сделать заключение о том, что ИВЛ носит в основном заместительную функцию, в то время как СТ — лечебную.

Оценка эффективности использования ПВВГФ у акушерских пациенток с ОРДС показала, что функция почек по уровню мочевины сыворотки крови не коррелировала с объемом внеклеточной жидкости ($r=0,29$; $p=0,32$). Высокий ее объем, находясь в тесной обратной связи с объемом альвеолярной вентиляции ($r=-0,75$; $p=0,03$) при ОРДС у акушерских пациенток ставит задачу максимальной элиминации жидкости из интерстициального пространства, но в условиях отсутствия связи гидратации с функцией почек методом выбора является проведение ЗПТ, в частности ПВВГФ, которая снижает потребность в кислороде уже к концу вторых суток от момента поступления в стационар ($p=0,005$), нормализует кислотно-основной баланс в течение первых 12 часов от начала проведения ПВВГФ ($p=0,001$), увеличивает комплайнс легочной ткани ($p=0,00028$), улучшает параметры газообмена и индекс оксигенации PO_2/FiO_2 ($p=0,027$). Своевременная дегидратация легочного интерстиция и улучшение оксигенирующей функции легких позволяют уменьшить значение вентилятор-индуцированных механизмов повреждения легких в связи с оптимизацией параметров искусственной вентиляции за счет снижения инспираторного пикового давления PIP ($p=0,01$) и положительного давления конца выдоха РЕЕР ($p=0,03$). Эти положительные эффекты ПВВГФ при ОРДС обеспечивают снижение длительности проведения ИВЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из характеристик цивилизованности страны сегодня является состояние материнской смертности. Данный показатель трудно переоценить в современном мировом сообществе. Изучение механизмов формирования летальных исходов при различных осложнениях беременности и родов является актуальной, постоянно мониторируемой проблемой. Среди синдромов, повышающих вероятность летального исхода при любом критическом состоянии, в том числе и в акушерстве, ОРДС и ОДН занимают одно из ведущих мест.

Известно, что при физиологически протекающей беременности, особенно в ее последнем триместре, значительно возрастает как внутрисосудистый объем воды, так и внесосудистый, в связи с чем любая патология беременности способна привести к волемическому и коллоидно-осмотическому дисбалансу и быстрому развитию отека легких.

Проблема ОРДС в акушерской практике не является новой, хотя и не столь распространена, как акушерская кровопотеря или преэклампсия. Между тем, ОРДС не редко сопровождает терминальные фазы критических состояний в акушерстве. На сегодняшний день опубликовано большое количество клинических наблюдений этого синдрома при различной патологии беременности, а в научной медицинской литературе прочно утвердился термин «ОРДС, ассоциированный с беременностью» — «pregnancy-associated ARDS», «pregnancy-related ARDS». Вместе с тем, при анализе проблемы диагностики и лечения ОРДС в акушерской практике не существует единого мнения, как по поводу особенностей его течения, так и методов интенсивной терапии. В частности, спорными являются показания к назначению сурфактант-терапии, а для применения методов заместительной почечной терапии доказательной медициной еще не накоплено достаточной аргументации. В отдельных исследованиях, в том числе и проведенных нами ранее, демонстрировались

убедительные данные в пользу превентивного подхода к оптимизации транспорта кислорода и биомеханики дыхания.

Таким образом, особенности развития ОРДС в акушерстве, равно как и поиск методов ранней диагностики, предупреждения и интенсивной терапии данного синдрома, являются предметом многочисленных дискуссий и противоречий и требуют дальнейшего изучения.

Нами проведено нерандомизированное, проспективное, контролируемое, наблюдательное, когортное исследование, при котором в основную группу были включены 41 акушерская пациентка в возрасте от 16 до 40 лет с отсутствием декомпенсированной сопутствующей патологии, находившаяся в отделении реанимации более 5 суток. В группу контроля вошли 32 пациентки женского пола общего профиля (также с ОРДС) в возрасте от 16 до 40 лет с отсутствием декомпенсированной сопутствующей патологии, находившиеся в отделении реанимации также не менее 5 дней. В исследуемых группах диагностика ОРДС проведена согласно современным критериям (Клинические рекомендации по диагностике и интенсивной терапии ОРДС, утвержденные Федерацией анестезиологов реаниматологов РФ в 2015г.). Все этапы исследования были согласованы с этическим комитетом Тюменского государственного медицинского университета, с больничными этическими комитетами и лично с каждым пациентом.

В структуре ведущих причин развития ОРДС у акушерских пациенток, вошедших в исследование, доминировала инфекционная патология: внебольничная пневмония на фоне ОРВИ и гриппа. Второе место поделили тяжелая преэклампсия/эклампсия и массивная кровопотеря. На третьем месте был сепсис. Среди редких причин были аспирация желудочным содержимым и эмболия околоплодными водами. У пациенток как основной, так и контрольной групп преобладал среднетяжелый ОРДС: среди акушерских пациенток – 73,2%, среди не акушерских — 50,0%. Статистически значимых отличий между группами не выявлено.

При выполнении теста ранговой корреляции Спирмена с применением нулевой гипотезы было установлено, что тяжесть ОРДС у пациенток, вошедших в исследование (как акушерских, так и не акушерских), находилась в обратной корреляционной связи со значениями показателей импеданса (снижение импеданса, больше сосудистая проницаемость, тяжелее ОРДС) и прямой — от количества внутриклеточной жидкости и баланса жидкости, что позволило рассматривать проблему ОРДС как у акушерских, так и у не акушерских пациенток с точки зрения дисбаланса волемиического статуса. Между тем, он имел ряд существенных отличий у акушерских пациенток с ОРДС в сравнении с группой не акушерских, что не было неожиданным и находилось в соответствии с естественными физиологическими процессами.

Показатель жидкостного баланса статистически значимо доминировал у акушерских пациенток над не акушерскими, что свидетельствовало о большей гидрофильности тканей и более значительной задержке жидкости в организме у беременных женщин с ОРДС в сравнении с небеременными. В результате тканевой гипергидратации у беременных создавались более высокие риски развития интерстициального отека, как легких, так и головного мозга – наиболее уязвимых к гипергидратации тканей.

Соппротивление тканей (импеданс) было также ниже в группе акушерских пациенток, что свидетельствовало о том, что ОРДС у них развивался на фоне более выраженного изменения функций клеточных мембран и снижения жизнеспособности тканей в целом. Данные реовазографии показали, что у не акушерских пациенток с ОРДС объем внеклеточной жидкости был преимущественно снижен, в то время как у акушерских наблюдалось доминирование лиц с сильно повышенным внеклеточным объемом.

Было решено проверить гипотезу о том, что $V_{альв.}$ связан в большей степени с внеклеточной (интерстициальной) жидкостью. Построение диаграммы рассеяния продемонстрировало тесную обратную корреляционную связь между $V_{некОЖ}$ и $V_{альв.}$, подтверждающую высказанную гипотезу. Данная диаграмма позволяет, зная объем $V_{альв.}$ по данным респираторного мониторинга, получить

представление об объеме внеклеточной жидкости у конкретного пациента без применения реовазографии.

Несмотря на более тяжелые исходные показатели газообмена и биомеханики дыхания у акушерских пациенток после родоразрешения на фоне интенсивной терапии отмечено более благоприятное течение ОРДС: более существенный прирост основных показателей газообмена по сравнению с не акушерскими пациентами, что позволило быстрее изменить параметры вентиляции в сторону более безопасных режимов, вероятно за счет уменьшения гипергидратации, снижения интраабдоминального давления, восстановления положения диафрагмы и прекращения выброса плацентарных факторов, влияющих на эндотелиальную дисфункцию.

Для оценки эффективности СТ пациентки, вошедшие в исследование, ретроспективно были разделены на 3 группы: в первой группе сурфактант был введен в первые сутки от момента поступления (в среднем через 18,5 часов), во второй группе — на вторые сутки (в среднем через 39,4 часа), в третьей группе сурфактант-терапия не проводилась. С помощью непараметрического критерия Краскелла-Уоллиса было установлено, что группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, времени до поступления в ОРИТ, срокам до начала ИВЛ и числу систем, вовлеченных в СПОН.

Наибольшие изменения в процессе первых суток применения сурфактант-терапии произошли в показателях податливости легких и грудной клетки, что выразилось в росте легочно-торакального комплайенса. Улучшение функции газообмена отразилось в статистически-значимом повышении PaO_2/FiO_2 , также удалось снизить фракцию кислорода во вдыхаемой смеси.

Также было установлено, что чем меньше интервал времени до начала ИВЛ и до введения сурфактанта, тем лучше будет результат лечения в виде роста растяжимости легких. В свою очередь, время начала ИВЛ и сроки начала СТ определяли и фракцию кислорода во вдыхаемой смеси. Было выявлено, что не только PIP, но и непосредственно легочно-торакальный комплайнс зависит от тех же факторов — срока перевода на ИВЛ и времени начала СТ. Исследования

показали, что наибольшее изменение легочной растяжимости по показателю PIP оказывало именно раннее начало СТ, в то время как ИВЛ носила в основном заместительную функцию.

Проведение корреляционного анализа между показателями функции почек не продемонстрировало тесную связь, что объясняло отсутствие эффекта от применения фуросемида в 88% случаев.

Изучение связи объема внеклеточной жидкости с объемом альвеолярной вентиляции показало, что эти показатели находятся в тесной обратной корреляционной связи, ставя перед клиницистом задачу: для улучшения газообмена необходимо элиминировать чрезмерно высокий объем внеклеточной жидкости. Отсутствие влияния консервативных мероприятий на объем внеклеточной жидкости явилось аргументом в пользу постоянной вено-венозной гемофильтрации, проведение которой сопровождалось эффектом снижения потребности в кислороде уже в течение первых двух суток от момента начала терапии. Вместе с тем, отмечалось улучшение легочного комплайенса, параметров оксигенации, быстрая (в течение первых 12 часов) коррекция ацидоза, что позволило использовать более безопасные параметры ИВЛ. Клинические результаты реализовались в достоверном уменьшении сроков проведения ИВЛ.

Построенная биномиальная регрессионная модель для определения необходимости проведения ПВВГФ в зависимости от показателя внеклеточной жидкости показала, что потребность в гемофильтрации резко возрастает при увеличении ВнекОЖ, превышающем 18 л, а при показателе 24 л проведение ПВВГФ показано в 100% случаев.

Проведенные исследования способны ответить на основные вопросы относительно особенностей ОРДС у акушерских пациенток, определить роль ранней сурфактант-терапии в интенсивной терапии акушерского ОРДС и определить показания к проведению заместительной почечной терапии, в частности постоянной вено-венозной гемофильтрации.

ВЫВОДЫ

1. Оценка водных секторов организма демонстрирует развитие ОРДС у акушерских пациенток на фоне более выраженной гидрофильности тканей (по данным ОЦК, ООЖ, ВнекОЖ, ОП, ЭО и ПБ) с повышенной сосудистой проницаемостью и снижением импеданса тканей, находящегося в обратной корреляционной связи ($r=-0,52$; $p=0,001$) с тяжестью процесса.

2. Течение ОРДС у акушерских пациенток в сравнении с не акушерскими демонстрирует исходно более высокую тяжесть в виде более низких значений уровня оксигенации и более выраженных нарушений биомеханики дыхания.

3. У акушерских пациенток, в отличие от пациентов общего профиля, ОРДС имеет более благоприятное течение, в виде быстрого купирования тяжести нарушений газообмена и биомеханики дыхания уже в первые сутки после родоразрешения и начала интенсивной терапии.

4. Применение ранней и превентивной сурфактант-терапии у акушерских пациенток с ОРДС приводит к увеличению индекса оксигенации, снижению фракции кислорода в дыхательной смеси и параметров ИВЛ уже через 24 часа применения СТ, по сравнению с группой сравнения. Сроки начала СТ при ОРДС у акушерских пациентов находятся в прямой корреляционной связи с биомеханикой дыхания и числом систем, вовлеченных в СПОН ($r=0,46$; $p=0,003$).

5. Ранняя сурфактант-терапия в комплексе с ранней или превентивной ИВЛ оказывает большее влияние на изменение Cl_t , FiO_2 и PIP , в то время как ИВЛ носит в основном заместительную функцию.

6. Проведение ПВВГФ у акушерских пациенток с ОРДС с клиникой отека легких и без признаков острого почечного повреждения статистически значимо ($r=-0,75$; $p=0,03$) связано с объемом внеклеточной жидкости и объемом альвеолярной вентиляции по сравнению с группой консервативной терапии ($r=0,29$; $p=0,32$).

7. Проведение ПВВГФ у акушерских пациенток без острого почечного повреждения с клиникой ОРДС и отеком легких позволяет снизить потребность в кислороде уже в течение первых 48 часов интенсивной терапии, улучшает легочно-торакальный комплайнс, нормализует кислотно-основной баланс, повышает показатели оксигенации, что позволяет предотвращать вентилятор-ассоциированное повреждение легких за счет снижения таких параметров вентиляции, как PIP и PEEP и способствует сокращению сроков ИВЛ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При развитии ОРДС в акушерской практике необходимо использовать введение Сурфактанта БЛ при снижении индекса оксигенации менее 250 мм рт.ст. в первые сутки от диагностики острого респираторного дистресс синдрома.

2. При отсутствии возможности эндобронхиального введения сурфактанта с помощью эндоскопических технологий можно использовать эндотрахеальное болюсное введение через катетер над кариной в положении пациентки на боку для преимущественного распространения препарата в один бронх. Во избежание преждевременной эвакуации препарата введение сурфактанта в противоположный бронх выполняется не ранее 30–60 минут от предшествующего введения.

3. Применение диаграммы рассеяния позволяет, зная объем V альв. по данным респираторного мониторинга, получить представление об объеме ВКЖ у конкретного пациента, что особенно актуально у беременных с ОРДС в силу особенностей их волемического статуса, и представляет важное практическое значение при отсутствии возможности проведения реовазографии.

4. Показания к ПВВГФ возникают при ВнекОЖ превышающем 18 л, а при показателе ВнекОЖ более 24 л проведение ПВВГФ показано всем пациенткам с ОРДС и клиникой отека легких при неэффективности консервативной терапии, даже при отсутствии проявлений острого почечного повреждения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АКМ	активная клеточная масса
ВнекОЖ	объем внеклеточной жидкости
ВнукОЖ	объем внутриклеточной жидкости
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДМОК	долженствующий минутный объем кровообращения
ДМОК ОО	долженствующий минутный объем кровообращения для конкретных условий основного обмена
ДО	дыхательный объем
ДОО	долженствующий основной обмен
ДН	дыхательная недостаточность
ДПФХ	Дипальмитоил фосфатидил холин
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИМ	импеданс тканей
ИМТ	индекс массы тела
ИО	индекс оксигенации P_{aO_2}/F_iO_2
ИТ	интенсивная терапия
ИРГТ	интегральная тетраполярная реовазография
ЛС	легочный сурфактант
МОВ	минутный объем вентиляции
МОК	минутный объем кровообращения
ОДН	острая дыхательная недостаточность
ООЖ	общий объем жидкости
ООЖд	общий объем жидкости долженствующий
ОРДС	острый респираторный дистресс синдром

ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОПН	острая почечная недостаточность
ОПП	острое почечное повреждение
ОПСС	общее периферическое сопротивление сосудов
ОП	объем плазмы
ОЦК	объем циркулирующей крови
ОЦКд	долженствующий объем циркулирующей крови
ОЭ	объем эритроцитов
ПБ	показатель баланса
ПВВГФ	постоянная вено-венозная гемофильтрация
ПДКВ	положительное давление конца выдоха;
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПШТ	площадь поверхности тела
САД	среднее артериальное давление
СИ	сердечный индекс
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
СТ	сурфактант-терапия
УИ	ударный индекс
УОК	ударный (систолический) объем крови
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭО	эритроцитарный объем
ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЦВД	центральное венозное давление
ФГ	фосфатидил глицерол
ФЛ	фосфолипиды
ASV	режим ИВЛ, Assist support ventilation
CPAP	режим ИВЛ, Continuous Positive Airway Pressure

CMV	режим ИВЛ, Contrilled mechanical ventilation
FiO ₂	фракция кислорода во вдыхаемой смеси;
I:E	соотношение «вдох: выдох»
PaCO ₂	парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
PaO ₂	парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
PaO ₂ /FiO ₂	индекс оксигенации
PEEP	положительное давление конца выдоха
PCV	режим ИВЛ, Pressure control ventilation
PSV	режим ИВЛ, Pressure support ventilation
PIP	пиковое инспираторное давление в воздухоносных путях
SpO ₂	насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом;
SIMV	режим ИВЛ, Sinchronized intermittent mandatory ventilation
Shunt	фракция внутрилегочного шунтирования крови
Cl _t	легочно-торакальный комплайнс
Raw	сопротивление дыхательных путей
Вальв.	объем альвеолярной вентиляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Динамика легочных изменений у больных, перенесших ОПЛ/ОРДС, вызванных вирусом гриппа А/Н1N1/ С. Н. Авдеев, Н. А. Карчевская, Г. Е. Баймаканова и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2012. — № 2. — С. 3—10.

2. Баранов, И. И. Эпидемиология материнской смертности в мире / И. И. Баранов, З. З. Токова // Здоровоохранение Российской Федерации. — 2012. — № 1. — С. 13—18.

3. Баутин, А. Е. Применение препарата экзогенного сурфактанта в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга: от разработки методики к эволюции лечебной тактики / А. Е. Баутин, А. Б. Наумов, В. Е. Рубинчик и др. // Трансляционная медицина. — 2014. — № 1 (24). — С. 92—97.

4. Белик, К. Д. Методы и средства многочастотной электроимпедансометрии тканей человека для онкохирургии: дис. ... канд. техн. наук / Белик Кирилл Дмитриевич. — Новосибирск, 2010. — 162 с.

5. Васина, А. В. Грипп у взрослых: диагностика, лечение, способы и методы неспецифической профилактики. Методические рекомендации / А. В. Васина, Т. В. Сологуб. — СПб., 2016. — С. 24—25.

6. Власенко, А. В. Применение Сурфактанта-VL у взрослых больных с острым респираторным дистресс-синдромом / А. В. Власенко, Д. А. Остапченко, В. В. Мороз и др. // Общая реаниматология. — 2005. — Т. I, № 6. — С. 21—29.

7. Власенко, А. В. Дифференциальная диагностика и лечение вариантов острого респираторного дистресс-синдрома: дис. ... д-ра мед. наук / Власенко Алексей Викторович. — М., 2012. — 246 с.

8. Власенко, А. В. Эффективность применения маневра «открытия легких» в условиях ИВЛ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом / А. В.

Власенко, Д. А. Остапченко, Д. А. Шестаков и др. // Клиническая анестезиология и реаниматология. — 2008. — Т. 5, № 1. — С. 18—32.

9. Власенко, А. В. Применение неинвазивной вентиляции легких / А. В. Власенко, А. И. Грицан, М. Ю. Киров и др.; под ред. И. Б. Заболотских, Е. М. Шифмана // В сб.: Клинические рекомендации. Анестезиология-реаниматология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 960 с.: ил.

10. Власенко, А. В. Диагностика и дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома: пособие для врачей / А. В. Власенко, М. В. Петрова. — М.: издательство «Реглет», 2015. — 63 с.: ил.

11. Гельфанд, Б. Р. Острый респираторный дистресс-синдром. Практическое руководство / Б. Р. Гельфанд, В. Л. Кассиль. — М.: Литерра, 2007. — 231 с.: ил.

12. Горбачев, В. И. Патологические аспекты развития респираторного дистресс-синдрома у беременных с преэклампсией / В. И. Горбачев, В. В. Ковалев, Т. П. Бахтина, Г. Л. Грядасов // Общая реаниматология. — 2010. — № 5. — С. 11—16.

13. Горячев, А. С. Основы ИВЛ / А. С. Горячев, И. А. Савин. — М.: Медиздат, 2014. — 258 с.

14. Грицан, А. И. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых и детей / А. И. Грицан, А. П. Колесниченко. — Красноярск, 2002. — 208 с.

15. Грицан, А. И. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации / Грицан А. И., Ярощцкий А. И., Власенко А. В. и др. // В сб.: Клинические рекомендации. Анестезиология-реаниматология; под ред. И. Б. Заболотских, Е. М. Шифмана. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 960 с.: ил.

16. Данилова, Л. А. Анализы крови, мочи и других биологических жидкостей в различные возрастные периоды / Л. А. Данилова. — 2-е изд., перераб. и испр. — СПб.: СпецЛит, 2016. — 111 с.

17. Ершов, А. Л. Некоторые механизмы развития респиратор-ассоциированного повреждения легких и выбор параметров традиционной ИВЛ у

больных с острым респираторным дистресс-синдромом / А. Л. Ершов // Клиническая анестезиология и реаниматология. — 2004. — Т. 1, № 2. — С. 2—15.

18. Ершов, А. Л. Повреждение и замещение сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме взрослых (обзор литературы) [Электронный ресурс]. — Институт проблем хирургии, Сан Антонио, Техас. Режим доступа: <http://www.critical.ru/actual/IT/surfactant.htm>.

19. Жаркин, Н. А. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: уроки пандемии / Н. А. Жаркин, Н. Д. Подобед // Журнал практического врача акушера-гинеколога. — 2010. — № 1 (18). — С. 11—15.

20. Калакутский, Л. И. Основы импульсной импедансометрии биологических тканей: электрон. учеб. пособие [Электронный ресурс] / Л. И. Калакутский, С. А. Акулов, А. А. Федотов; Самар. гос. аэрокосм. ун-т им. акад. С. П. Королева (нац. исслед. ун-т). — Самара: Изд-во СГАУ, 2011. — 94 с.: ил. Режим доступа: <https://rucont.ru/file.ashx?guid=6184bcc3-1b47-49de-be81-37fa69e8b9cd>.

21. Каменева, Е. А. Диагностика и интенсивное лечение острого респираторного дистресс-синдрома у больных с тяжелой сочетанной травмой: дис. ... д-ра мед. наук / Каменева Евгения Александровна. — М., 2010. — 249 с.

22. Кассиль, В. Л. Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия / В. Л. Кассиль, Ю. Ю. Сапичева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2016. — 152 с.: ил.

23. Кассиль, В. Л. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений / В. Л. Кассиль, Е. С. Золотокрылина // Вестник интенсивной терапии. — 2000. — № 4. — С. 3—7.

24. Кузнецова, Т. В. Эволюция акушерской патологии в России / Т. В. Кузнецова, Л. П. Суханова, В. А. Глушенкова. — Здравоохранение Российской Федерации. — 2010. — № 4. — С. 27—32.

25. Кукарская, И. И. Профилактика и резервы снижения материнской смертности в Тюменской области: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Кукарская Ирина Ивановна. — М., 2012. — 42 с.

26. Куликов, А. В. Прогнозирование и оценка тяжести преэклампсии и эклампсии. Выбор тактики интенсивной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Куликов Александр Вениаминович. — Екатеринбург, 2003. — С. 13—15.
27. Куликов, А. В. Кровопотеря в акушерстве: главные этапы оказания помощи / А. В. Куликов, Е. М. Шифман, С. Р. Беломестнов и др. // Гинекология. — 2015. — № 6. — С. 22—26.
28. Лебедев, Н. В. Системы объективной оценки тяжести состояния больных и пострадавших / Н. В. Лебедев. — М.: Издательство БИНОМ, 2015. — 160 с.
29. Лебединский, К. М. Анестезия и системная гемодинамика. / К. М. Лебединский. — СПб.: Человек, 2000. — 199 с.: ил.
30. Милованов, А. П. Патологоанатомический анализ причин материнских смертей / А. П. Милованов. — М.: Медицина, 2003. — 76 с.
31. Михайлова, Е. В. Особенности течения ОРВИ и гриппа А/Н1N1/2009 у беременных / Е. В. Михайлова, И. А. Салов, А. В. Романовская и др. // Инфекционные болезни. — 2011. — № 2. — С. 89—92.
32. Мороз, В. В. Сурфактантный протеин D — биомаркер острого респираторного дистресс-синдрома / В. В. Мороз, А. М. Голубев, А. Н. Кузовлев и др. // Общая реаниматология. — 2013. — Т. IX, № 4. — С. 11—17.
33. Мороз, В. В. Неинвазивная масочная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности. Учебное пособие / В. В. Мороз, Ю. В. Марченков, А. Н. Кузовлев. — Москва, 2013. — 24 с.
34. Налесо, Ф. Мультиорганная поддерживающая терапия у пациентов в критическом состоянии. Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии / Ф. Налесо, К. Ронко; под ред. Л. А. Бокерия, М. Б. Ярустовского. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: НЦССХ им. А. М. Бакулева МЗ РФ, 2016. — С. 24—33.
35. Адо, А. Д. Патологическая физиология / под ред. А. Д. Адо и Л. М. Ишимовой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1980. — 520 с.: ил.

36. Пестрикова, Т. Ю. Материнская, перинатальная и младенческая смертность — основные критерии оценки программы модернизации службы родовспоможения в Дальневосточном федеральном округе / Т. Ю. Пестрикова // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. — 2012. — № 1. — С. 9—12.

37. Полушин, Ю. С. Вирусная пневмония грипп А, осложненная ОРДС / Ю. С. Полушин, К. Н. Храпов, М. Ю. Майская, К. В. Дикарев // Общая реаниматология. — 2010. — Т. VI, № 3. — С. 15—22.

38. Почепень, О. Н. Опыт применения Сурфактанта-БЛ при прямом и непрямом повреждении легких у пациентов с обширными ожогами в Республике Беларусь / О. Н. Почепень, Л. В. Золотухина, Е. А. Земец, Е. С. Трояновский // Скорая медицинская помощь. — 2011. — Т. 12, № 3. — С. 44—47.

39. Протокол ведения больных «Диагностика и интенсивная терапия синдрома острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома», отраслевой стандарт [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://rusanesth.com/stati/intensivnaya-terapiya/23.html> (дата обращения: сентябрь 2008 года).

40. Пруткина, Е. В. Особенности экспрессии дефензинов в легких при остром респираторном дистресс-синдроме на фоне гриппозной пневмонии / Е. В. Пруткина, А. В. Сепп, Н. Н. Цыбиков, Н. Н. Чарторижская // Пульмонология. — 2013. — № 1. — С. 59—63.

41. Репина, М. А. Сепсис: размышления в связи с материнской смертностью / М. А. Репина. — Журнал акушерства и женских болезней. — 2005. — № 3. — С. 74—82.

42. Розенберг, О. А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких / О. А. Розенберг. — Общая реаниматология, 2007. — Т. III, № 1. — С. 66—77.

43. Розенберг, О. А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть I) / О. А. Розенберг // Общая реаниматология. — 2014. — Т. 10, № 4. — С. 51—73.

44. Розенберг, О. А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть II) / О. А. Розенберг // Общая реаниматология. — 2014. — Т. 10, № 5. — С. 69—86.

45. Романова, Е. Н. Закономерности изменения лабораторных показателей при пневмонии у больных гриппом А/Н1N1 / Е. Н. Романова, О. М. Серебрякова, А. В. Говорин, А. П. Филев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2011. — № 4. — С. 23—27.

46. Серов, В. Н. Критические состояния в акушерстве. Руководство для врачей / В. Н. Серов, С. А. Маркин. — М.: Медиздат, 2003. — 704 с.

47. Спирин, А. В. Патоморфология респираторного дистресс-синдрома взрослых, ассоциированного с беременностью: дис. ... канд. мед. наук / Спирин Алексей Васильевич. — Екатеринбург, 2008. — С. 28, 117.

48. Стрелис, А. К. Особенности изменения механических свойств легочной ткани при физиологической беременности / А. К. Стрелис, Е. Г. Григорьев, В. В. Суховская, В. С. Суховский // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2010. — № 3. — С. 41—44.

49. Тихомиров, А. М. Импеданс биологических тканей и его применение в медицине. Методическое пособие / А. М. Тихомиров. — Российский государственный медицинский университет, 2006. — 12 с.

50. Тутынина, О. В. Поздняя материнская смертность: проблемы, поиски, решения / О. В. Тутынина, А. Т. Егорова, К. А. Виноградов // Сибирское медицинское обозрение. — 2008. — Т. 50, № 2. — С. 20—26.

51. Федорова, Т. А. Принципы инфузионно-трансфузионной терапии массивного акушерского коагулопатического кровотечения // Т. А. Федорова, О. В. Рогачевский, А. В. Ан // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 6. — С. 142—148.

52. Чиркин, А. А. Клинический анализ лабораторных данных / А. А. Чиркин. — М.: Медицинская литература, 2005. — 384 с.

53. Чурляев, Ю. А. Острый респираторный дистресс-синдром при тяжелой черепно-мозговой травме / Ю. А. Чурляев, М. Ю. Верейн, С. Л. Канн и др. // *Общая реаниматология*. — 2009. — Т. V, № 2. — С. 21—26.
54. Чучалин, А. Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов и др. — М., ООО «Издательский дом «М-Вести», 2014. — 92 с.
55. Шень, Н. П. Внебольничная пневмония (учебное пособие модульного типа для самостоятельной подготовки врачей анестезиологов-реаниматологов факультета повышения квалификации) / Н. П. Шень, О. Г. Сивков, П. Б. Василенко. — Тюмень: Издательский центр «Академия», 2010. — 34 с.
56. Шифман, Е. М. Профилактика акушерских осложнений, ассоциированных с полиморфизмом генов тромбофилии / Е. М. Шифман, С. В. Баринов, В. Т. Долгих и др. // *Гематология и трансфузиология*. — 2015. — № 1. — С. 24—28.
57. Шифман, Е. М. Сложные акушерские состояния, требующие проведения оптимизированной анестезии, реанимации и интенсивной терапии / Е. М. Шифман, А. В. Куликов; под ред. акад. РАН В. И. Краснопольского, проф. Е. М. Шифмана, проф. А. В. Куликова. — М.: Умный доктор, 2016. — 240 с.
58. Шифман, Е. М. Изменения функции сердца во время беременности / Е. М. Шифман, Н. В. Храмченко, Г. П. Тихова // *Анестезиология и реаниматология*. — 2012. — № 6. — С. 4—9.
59. Шувалова, М. П. Экстрагенитальные заболевания как причина материнской смертности / М. П. Шувалова, О. Г. Фролова, Т. К. Гребенник и др. // *Акушерство и гинекология*. — 2015. — № 1. — С. 104—110.
60. Щербак, С. Г. Клиническая интерпретация лабораторных исследований для практикующего врача. Учебно-методическое пособие / С. Г. Щербак. — СПб.: Корона-век; М.: Бином, 2015. — 464 с.
61. Adhikari, N. K. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and

meta-analysis / N. K. Adhikari, R. P. Dellinger, S. Lundin et al. // *Crit Care Med.* — 2014. — Feb, 42 (2). — P. 404—412.

62. Afshari, A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults / A. Afshari, J. Brok, A. M. Møller, J. Wetterslev // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2010. — Jul 7 (7): CD002787.

63. Angus, D. C. The acute respiratory distress syndrome: what's in a name? / D. C. Angus // *JAMA.* — 2012. — Jun 20. — № 307 (23). — P. 2542—2544.

64. Annane, D. Pro: the illegitimate crusade against corticosteroids for severe H1N1 pneumonia / D. Annane // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2011. — № 183. — P. 1125—1126.

65. Annane, D. Corticosteroids for treating sepsis / D. Annane, E. Bellissant, P. E. Bollaert et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2015. — № 12:CD002243.

66. Ashbaugh, D. G. Acute respiratory distress in adults / D. G. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. L. Petty, B. E. Levine // *Lancet.* — 1967. — № 29. — P. 319—323.

67. Bagshaw, S. M. Fluid Balance as a Biomarker: Impact of Fluid Overload on Outcome in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury / S. M. Bagshaw, P. D. Brophy, D. Cruz, C. Ronco // *Crit Care.* — 2008. — № 12. — P. 169.

68. Baird, J. Scott. Meta-Analysis of Nitric Oxide in Acute Respiratory Distress Syndrome / J. Scott Baird, A. J. Smerling // *Critical Care Medicine.* — 2014. — Vol. 42. — № 8. — P. 605.

69. Bandi, V. D. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in pregnancy / V. D. Bandi, U. Munnur, M. A. Matthay // *Crit Care Clin.* — 2004. — № 20 (4). — P. 577—607.

70. Bein, T. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia / T. Bein, S. Grasso, O. Moerer et al. // *Review. Intensive Care Med.* — 2016. — № 42 (5). — P. 699—711.

71. Bernard, G. R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham // *Am J Respir Crit Care Med.* — 1994. — № 149 (3 pt 1). — P. 818—824.

72. Bouchard, J. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group: Fluid Accumulation, Survival and Recovery of Kidney Function in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury / J. Bouchard, S. Soroko, C. M. Chertow et al. // *Kidney Int.* — 2009. — № 76. — P. 422—427.

73. Briel, M. Higher vs. lower positive end expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis / M. Briel, M. Meade, A. Mercat et al. // *JAMA.* — 2010. — № 303 (9). — P. 865—873.

74. Brun-Buisson, C. Early Corticosteroids in Severe Influenza A/H1N1 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome / C. Brun-Buisson, J. C. Richard, A. Mercat et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2011. — № 183 (9). — P. 1200—1206.

75. Catanzarite, V. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: Causes, courses, and outcomes / V. Catanzarite, D. Willms, D. Wong et al. // *Obstetrics and Gynecology* (Impact Factor: 4.37). — 2001. — № 97 (5 Pt 1). — P. 760—764.

76. Catanzarite, V. A. Adult respiratory distress syndrome in pregnancy: Report of three cases and review of the literature / V. A. Catanzarite, D. Willms // *Obstet Gynecol Surv.* — 1997. — № 52. — P. 381—392.

77. Cole, D. E. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy / D. E. Cole, T. L. Taylor, D. M. Cullough et al. // *Crit Care Med.* — 2005. — Vol. 33, № 10 (Suppl.). — P. 269—278.

78. Cho, Y. J. Clinical practice guideline of acute respiratory distress syndrome / Y. J. Cho, J. Y. Moon, E. S. Shin et al. // *Korean J Crit Care Med.* — 2016. — № 31. — P. 76—100.

79. Claesson, J. Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with acute respiratory distress syndrome / J. Claesson, M. Freundlich, I. Gunnarsson et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 2016. — № 60. — P. 697—709.

80. Confalonieri, M. Acute respiratory distress syndrome [Электронный ресурс] / M. Confalonieri, F. Salton, F. Fabiano // *European Respiratory*

Review. — 2017. — Vol. 26 (144). Режим доступа: <https://doi.org/10.1183/16000617.0116-2016>.

81. Griese, M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art / M. Griese // *Eur Respir J.* — 1999. — № 13 (6). — P. 269—278.

82. Janakiram, R. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Pregnancy / R. Janakiram, K. Meenakshi, J. Madurai // *Principles of Critical Care in Obstetrics.* — Springer, 2016. — Vol II. — P. 9—14.

83. Jonghe, B. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention / B. Jonghe, J. C. Lacherade, T. Sharshar, H. Outin // *Crit Care Med.* — 2009. — № 37. — P. 309—15.

84. Dellinger, R. P. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, J. M. Carlet et al. // *Crit Care Med.* — 2008. — № 36 (1). — P. 296—327.

85. Duarte, A. G. ARDS in pregnancy / A. G. Duarte // *Clinical Obstetrics and Gynecology.* — 2014. — Vol. 57, № 4. — P. 862—870.

86. El-Gendy, N. Delivery and performance of surfactant replacement therapies to treat pulmonary disorders / N. El-Gendy, A. Kaviratna, C. Berkland, P. Dhar // *Ther Deliv.* — 2013. — № 4 (8). — P. 951—980.

87. Fan, E. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study / E. Fan, D. W. Dowdy, E. Colantuoni et al. // *Crit Care Med.* — 2014. — № 42. — P. 849—859.

88. Fernandez, A. M. Acute respiratory distress syndrome in acute pyelonephritis during pregnancy: ten-year review / A. M. Fernandez // *WebmedCentral OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY.* — 2014. — № 5 (9): WMC004689.

89. Friedrich, O. The sick and the weak: neuropathies/myopathies in the critically ill / O. Friedrich, M. B. Reid, G. Van den Berghe et al. // *Physiol Rev.* — 2015. — № 95. — P. 1025—1109.

90. Frutos-Vivar, F. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / F. Frutos-Vivar, N. Nin, A. Esteban // *Curr Opin Crit Care*. — 2004. — № 10 (1). — P. 1—6.
91. Gregory, T. J. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome / T. J. Gregory, W. J. Longmore, M. A. Moxley et al. // *J Clin Invest*. — 1991. — № 88. — P. 1976—1981.
92. Günther, A. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema / A. Günther, C. Siebert, R. Schmidt et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. — 1996. — № 153. — P. 176—184.
93. Günther, A. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome / A. Günther, C. Ruppert, R. Schmidt et al. // *Respir Res*. — 2001. — № 2 (6). — P. 353—364.
94. Hankins, G. D. Adult respiratory distress syndrome in obstetrics / G. D. Hankins, T. E. Nolan // *Obstet Gynecol Clin North Am*. — 1991 Jun. — № 18 (2). — P. 273—287.
95. Hendrickson, C. M. The acute respiratory distress syndrome following isolated severe traumatic brain injury / C. M. Hendrickson, B. M. Howard, L. Z. Kornblith et al. // *J Trauma Acute Care Surg*. — 2016 Jun. — № 80 (6). — P. 989—997.
96. Hermans, G. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial / G. Hermans, M. P. Casaer, B. Clerckx et al. // *Lancet Respir Med*. — 2013. — № 1. — P. 621—629.
97. Hermans, G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness / G. Hermans, G. Van den Berghe // *Crit Care*. — 2015. — № 19. — 274 p.
98. Hermans, G. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis / G. Hermans, H. Van Mechelen, B. Clerckx et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2014. — № 190. — P. 410—420.

99. Hew, Q. Death risk factors of severe acute respiration syndrome with respiratory distress syndrome / Q. Hew, S. B. Chen, X. Q. Lin et al. // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* — 2003. — Vol. 15, № 6. — P. 336—337.
100. Horita, N. Impact of corticosteroids on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis / N. Horita, S. Hashimoto, N. Miyazawa et al. // *Intern Med.* — 2015. — Vol. 54. — P. 1473—1479.
101. Hung, C. Y. Outcomes of early delivery in pregnant patients with acute respiratory distress syndrome / C. Y. Hung, H. C. Hu, C. H. Chang et al. // *Critical Care.* — 2012. — №16 (Suppl. 1). — P. 112.
102. Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management // *Crit Care.* — 2008. — № 12 (1): R30.
103. Jabbari, A. Lung protection strategy as an effective treatment in acute respiratory distress syndrome / A. Jabbari, E. Alijanpour, P. A. Maleh, B. Heidari // *Caspian J Intern Med.* — 2013 Winter. — № 4 (1). — P. 560—563.
104. Janice, K. L. Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California / K. L. Janice, M. Acosta, D. J. Jamieson, M. A. Honein // *The New Engl J Med.* — 2010 Jan. 7. — № 362. — P. 27—35.
105. Jung, B. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure / B. Jung, P. H. Moury, M. Mahul et al. // *Intensive Care Med.* — 2015. — № 19. — P. 274.
106. Kumar, V. Critical illness in pregnancy / V. Kumar // *Medicine Update.* — 2012. — Vol. 22. — P. 705—706.
107. Lamontagne, F. Changes In MAP And Vasopressors Predict Mortality In Oscillation For ARDS. Data From The OSCILLATE Trial / F. Lamontagne, K. Bosma, N. Adhikari et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2014. — № 189: A1172.
108. Langhans, C. Inflammation-induced acute phase response in skeletal muscle and critical illness myopathy / C. Langhans, S. Weber-Carstens, F. Schmidt et al. // *PLOS One.* — 2014. — № 9: e 92048.

109. Lewandowski, K. Epidemiology of ARDS / K. Lewandowski, M. Lewandowski // *Minerva Anesthesiol.* — 2006. — № 72 (6). — P. 473—477.
110. Madappa, T. Alterations in Pulmonary Physiology During Pregnancy [Электронный ресурс]/ T. Madappa, C. Editor, Z. Mosenifar // *Pulmonary Disease and Pregnancy.* — 2015. Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/303852>.
111. Martin-Loeches, I. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection / I. Martin-Loeches, T. Lisboa, A. Rhodes et al. // *Intensive Care Med.* — 2011 (Feb). — № 37 (2). — P. 272—283.
112. Meduri, G. U. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy / G. U. Meduri, D. Annane, G. P. Chrousos et al. // *Chest.* — 2009. — Vol. 136. — P. 1631—1643.
113. Meduri, G. U. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature / G. U. Meduri, L. Bridges, M. C. Shih et al. // *Intensive Care Med.* — 2016. — № 42. — P. 829—840.
114. Meduri, G. U. Prolonged Glucocorticoid Treatment in ARDS: Impact on Intensive Care Unit-Acquired Weakness / G. U. Meduri, A. Schwingshackl, G. Hermans // *Front. Pediatr.* — 02 August 2016. — № 4. — 69 p.
115. Mehta, N. Respiratory disease in pregnancy. Best Practice & Research / N. Mehta, K. Chen, E. Hardy, R. Powrie // *Clinical Obstetrics and Gynaecology.* — 2015. — № 29. — P. 598—611.
116. Moore, S. A. Extracorporeal life support during pregnancy / S. A. Moore, C. A. Dietl, D. M. Coleman // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2016. — № 151 (4). — P. 1154—1160.
117. Needham, D. M. Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study / D. M. Needham, A. W. Wozniak, C. L. Hough et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2014. — № 189. — P. 1214—1224.
118. Nuala, J. Acute Lung Injury in Pregnancy / J. Nuala, M. Schmidt, G. Schmidt // *Respiratory Medicine.* — 2009. — P. 355—385.

119. Oluyomi-Obi, T. Perinatal and Maternal Outcomes in Critically ill Obstetrics Patients With Pandemic H1N1 Influenza A / T. Oluyomi-Obi, L. Avery, A. Schneider et al. — *J Obstet Gynaecol Canada*. — 2010. — № 32 (5). — P. 443—447.
120. Patt, H. Management issues with exogenous steroid therapy / H. Patt, T. Bandgar, A. Lila, N. Shah. — *Indian J Endocrinol Metab*. — 2013. — № 17. — P. 612—617.
121. Perry, K. G. Jr. Maternal mortality associated with adult respiratory distress syndrome / K. G. Jr. Perry, R. W. Martin, P. G. Blake et al. // *South Med J*. — 1998. — № 91 (5). — P. 441—444.
122. Petrof, B. J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? / B. J. Petrof, S. N. Hussain // *Curr Opin Crit Care*. — 2016. — № 22. — P. 67—72.
123. Petrucci, N. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome / N. Petrucci, W. Iacovelli // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2007. — Iss. 3: CD003844.
124. Phillips, C. R. The Berlin definition: real change or the emperor's new clothes? / C. R. Phillips // *Crit Care*. — 2013 Aug 1. — № 17 (4). — P. 174.
125. Quesnel, C. Alveolar fibrocyte percentage is an independent predictor of poor outcome in patients with acute lung injury / C. Quesnel, P. Piednoir, J. Gelly et al. // *Crit Care Med*. — 2012 Jan. — № 40 (1). — P. 21—28.
126. Raghavendran, K. Surfactant Therapy of ALI and ARDS / K. Raghavendran, D. Willson, R. H. Notter // *Crit Care Clin*. — 2011. — № 27 (3). — P. 525—559.
127. Ranieri, V. M. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / V. M. Ranieri, G. D. Rubenfeld, B. T. Thompson et al. // *JAMA*. — 2012. — № 307 (23). — P. 2526—2533.
128. Richard, C. French Pulmonary Artery Catheter Study Group. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / C. Richard, J. Warszawski, N. Anguel et al. // *JAMA*. — 2003. — № 290 (20). — P. 2713—2720.

129. Rivers, E. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad et al. // *N Engl J Med.* — 2001. — № 345. — P. 1368—1377.
130. Roopa, P. S. «Near Miss» Obstetric Events and Maternal Deaths in a Tertiary Care Hospital: An Audit. Research Article / P. S. Roopa, S. Verma, L. Rai et al. // *Journal of Pregnancy.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 5.
131. Ruan, S. Y. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis / S. Y. Ruan, H. H. Lin, C. T. Huang et al. // *Crit Care.* — 2014: 18:R63.10.1186/cc13819.
132. Rubenfeld, G. D. Incidence and outcomes of acute lung injury / G. D. Rubenfeld, E. Caldwell, E. Peabody // *N Engl J Med.* — 2005. — № 353 (16). — P. 1685—1693.
133. Saad, A. F. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pregnant and Postpartum Women With H1N1-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis / A. F. Saad, M. Rahman, D. M. Maybauer et al. // *Obstet Gynecol.* — 2016. — № 127 (2). — P. 241—247.
134. Samoni, S. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: Comparison between Bioelectrical Impedance Vector Analysis and cumulative fluid balance recording / S. Samoni, V. Vigo, L. Reséndiz et al. // *Crit Care.* — 2016. — № 8. — P. 20—95.
135. Schwingshackl, A. Corticosteroids in pediatric ARDS: all cards on the table / A. Schwingshackl, G. U. Meduri, D. Kimura et al. // *Intensive Care Med.* — 2015. — № 41 — P. 2036—2037.
136. Seam, N. Effects of methylprednisolone infusion on markers of inflammation, coagulation, and angiogenesis in early acute respiratory distress syndrome / N. Seam, G. U. Meduri, H. Wang et al. // *Crit Care Med.* — 2012. — № 40. — P. 495—501.
137. Shankar, A. K. Postpartum Respiratory Failure / A. K. Shankar, J. Singh, R. Puri et al. // *South Asian Federation of obstetric and Gynecology.* — 2010. — № 1. — P. 73—75.

138. Siemieniuk, R. A. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis / R. A. Siemieniuk, M. O. Meade, P. Alonso-Coello et al. // *Ann Intern Med.* — 2015. — № 163. — P. 519—528.

139. Smuder, A. J. Nuclear factor-kappaB signaling contributes to mechanical ventilation-induced diaphragm weakness / A. J. Smuder, M. B. Hudson, W. B. Nelson et al. // *Crit Care Med.* — 2012. — № 40. — P. 927—934.

140. Snyder, C. C. Severe sepsis and septic shock in pregnancy: indications for delivery and maternal and perinatal outcomes / C. C. Snyder, J. R. Barton, M. Habli, B. M. Sibai // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2013. — № 26 (5). — P. 503—506.

141. Summers, C. Incidence and recognition of acute respiratory distress syndrome in a UK intensive care unit / C. Summers, N. R. Singh, L. Worpole et al. // *Thorax.* — 2016 Aug 22 (pii: thoraxjnl-2016-208402).

142. Sweeney, R. M. Acute respiratory distress syndrome / R. M. Sweeney, D. F. McAuley // *Lancet.* — 2016 Apr 28 (pii: S0140-6736(16)00578-X).

143. Thille, A. W. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy / A. W. Thille, A. Esteban, P. Fernández-Segoviano et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2013 Apr 1. — № 187 (7). — P. 761—767.