

Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Уральская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

На правах рукописи

Бердникова Анна Альбертовна

**ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ СТРУЙНАЯ ИСКУССТВЕННАЯ
ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
СИНДРОМА ОСТРОГО ЛЕГОЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

Заслуженный врач России

Доктор медицинских наук,

профессор Давыдова Н.С.

Екатеринбург – 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. СИНДРОМ ОСТРОГО ЛЕГОЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КАК ПРОБЛЕМА ПОЛИВАЛЕНТНЫХ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (Обзор литературы)	13
1.1. Терминология, этиология, эпидемиология, летальность синдрома острого легочного повреждения	13
1.2. Прогнозирование течения и исходов синдрома острого легочного повреждения	18
1.3. Подходы к интенсивной терапии синдрома острого легочного повреждения	19
1.4. Респираторная терапия как ведущее направление лечения синдрома острого легочного повреждения	19
1.5. Высокочастотная струйная искусственная вентиляция легких как компонент анестезиологического пособия и современной респираторной терапии	27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Клиническая характеристика больных	32
2.2. Исследование параметров биомеханики дыхания	38
2.3. Исследование параметров газового состава крови и кислотно-основного состояния	39
2.4. Методика проведения теста с высокочастотной струйной искусственной вентиляцией легких	39
2.5. Статистические методы	41

Глава 3. БИОМЕХАНИКА ДЫХАНИЯ И АЛЬВЕОЛЯРНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ В УСЛОВИЯХ ВЕНТИЛЯЦИИ, КОНТРОЛИРУЕМОЙ ПО ДАВЛЕНИЮ И ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СТРУЙНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

45

3.1. Сравнительный анализ параметров биомеханики дыхания, кислотно – основного состояния, интегральной оценки тяжести состояния при синдроме острого легочного повреждения и респираторном дистресс синдроме

45

3.2. Изменение биомеханических свойств легких в условиях высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких при синдроме острого легочного повреждения и респираторном дистресс синдроме

50

3.3. Факторы, не позволяющие повысить артериальную оксигенацию при проведении высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких

53

Глава 4. КОМПЛЕКСНАЯ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ПРОВЕДЕНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СТРУЙНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

57

4.1. Факторы, влияющие на наличие или отсутствие положительного ответа на проведение высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких

57

4.2. Прогностическая значимость антропометрических показателей, интегральной оценки тяжести для определения показаний включения в тест

63

4.3. Исходы интенсивной терапии у пациентов, перенесших синдром острого легочного повреждения

73

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

75

ВЫВОДЫ	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	83

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЧС ИВЛ	высокочастотная струйная искусственная вентиляция легких
ДЗА	давление закрытия альвеол
ДИ	доверительный интервал
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИМТ	индекс массы тела
КОС	кислотно—основное состояние
ОДН	острая дыхательная недостаточность
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПДКВ	положительное давление конца выдоха
СОЛП	синдром острого легочного повреждения
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
ФОЕ	функциональная остаточная емкость
ЧДД	частота дыхательных движений
APACHE II	Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)
ARDS	острый респираторный дистресс синдром (Acute respiratory distress syndrome)
AUC	площадь под ROC-кривой (Area under the ROC curve)
LIS	шкала тяжести легочного повреждения (Lung Injury Score)
OR	отношение шансов
P_aO_2/FiO_2	коэффициент оксигенации

PCV	вентиляция, управляемая по давлению (pressure-controlled ventilation)
SOFA	шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score)
TISS	система оценки агрессивности терапевтических вмешательств (Therapeutic Intervention Scoring System).

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Общеизвестно, что синдром острого легочного повреждения (СОЛП) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) являются частыми спутниками любой острой хирургической и соматической патологии и во многом определяют течение и исходы при жизнеугрожающих состояниях. Летальность при тяжелых формах ОРДС, как крайнего проявления СОЛП, варьирует в пределах 50% [25].

На настоящий момент времени основой для диагностики СОЛП могут служить три основные системы: Американско-Европейские критерии (АЕСС) [120], шкала повреждения легких (LIS) [47] и критерии Delphi [57], которые позволяют в определенной степени унифицировать научные исследования в этом направлении.

Ведущая роль в лечении пациентов с СОЛП отводится респираторной терапии, базирующейся на концепции «протективной искусственной вентиляции легких (ИВЛ)», представляющей собой сочетание малых дыхательных объемов [49], альвеолярного рекруитмента [90] и оптимального положительного давления конца выдоха (ПДКВ) [77]. Другим, весьма перспективным направлением, позволяющим реализовать методику «протективной ИВЛ», является применение струйной высокочастотной вентиляции легких (ВЧС ИВЛ). Данный режим, благодаря своим физиологическим эффектам, способствует как раскрытию коллабированных альвеол и поддержанию их в расправленном состоянии, так и минимизации риска возникновения баро- и волюмотравмы [10, 34].

За последние 20 лет проведено несколько десятков контролируемых рандомизированных исследований с высоким уровнем доказательности, ав-

торы которых сравнивали различные способы вентиляции, принимались разнообразные протоколы проведения респираторной поддержки при СОЛП [49, 61, 63, 77, 99, 109, 125]. Тем не менее, универсального, патогенетически и физиологически обоснованного метода респираторной терапии этого синдрома пока еще не найдено.

В этой связи нерешенными остаются вопросы исходов для пациентов, перенесших СОЛП в рамках синдрома полиорганной недостаточности (ПОН), до конца не ясен вклад атрибутивной летальности при СОЛП в структуре ПОН. По мнению авторитетных источников [69], все это может быть связано с полиморфизмом нозологических форм, являющихся факторами риска развития данной патологии, с неоднотипной реакцией на тот или иной способ респираторной поддержки пациентов разных возрастных групп, а также различиями в исходной тяжести их состояния, с преморбидным фоном и генетической предрасположенностью. Эта проблема касается исходов у пациентов с СОЛП, получающих респираторную терапию в различных вариантах методов и режимов искусственной вентиляции легких. Однозначного решения данного вопроса в доступной современной литературе мы не встретили. Имеются немногочисленные публикации, указывающие на достоверное влияние возраста, преморбидного фона на продолжительность ИВЛ, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), протоколы прогнозирования течения СОЛП отсутствуют. [83, 112, 116]. Единичные литературные источники посвящены независимым предикторам летального исхода при СОЛП [106].

Несовершенство существующих в настоящее время методов прогнозирования течения СОЛП подтверждают интерес к данной проблеме, и потенцирует продолжающиеся многочисленные исследования в этой области.

Цель исследования

Определить возможности ВЧС ИВЛ в респираторной терапии и прогнозировании течения СОЛП, как проявления острой дыхательной недостаточности у пациентов поливалентного отделения реанимации и интенсивной терапии, нуждающихся в проведении длительной искусственной вентиляции легких.

Задачи исследования

1. Разработать протокол проведения теста с ВЧС ИВЛ у пациентов поливалентной ОРИТ при наличии у них дыхательной недостаточности, соответствующей критериям СОЛП.
2. Изучить причины повышения артериальной оксигенации у пациентов с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности, соответствующей критериям СОЛП при проведении ВЧС ИВЛ.
3. Установить факторы, которые предопределяют положительный ответ на проведение ВЧС ИВЛ у пациентов поливалентной ОРИТ, с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности, соответствующей критериям СОЛП.
4. Определить возможность использования теста с ВЧС ИВЛ для прогноза длительности ИВЛ, сроков отлучения от респиратора и длительности пребывания в ОРИТ.

Научная новизна работы

Впервые разработан протокол проведения теста с ВЧС ИВЛ у пациентов с СОЛП, который может быть использован для определения тяжести

СОЛП, прогнозирования течения и исходов данного синдрома, выявлены изменения биомеханических свойств легких в условиях повреждения альвеоло-капиллярной мембраны. Установлены факторы, которые определяют положительный ответ на проведение ВЧС ИВЛ у пациентов, с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности, соответствующей критериям СОЛП.

Практическая значимость

Определена категория пациентов с СОЛП, которым показано проведение теста с ВЧС ИВЛ, с целью коррекции артериальной гипоксемии, определения тяжести СОЛП и прогноза длительности искусственной вентиляции легких и пребывания пациентов в ОРИТ и стационаре. Предложен математический расчет вероятности положительного ответа, как дополнительный способ оценки возможности применения данной методики.

Положения, выносимые на защиту

1. В условиях ВЧС ИВЛ у пациентов с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности, повышается артериальная оксигенация за счет феномена аутоПДКВ, который способствует перераспределению газовой смеси между вентилируемыми и коллабированными альвеолами.

2. Факторами, позволяющими прогнозировать положительный ответ на ВЧС ИВЛ, являются: возраст пациентов старше 53 лет, исходная тяжесть по шкале APACHE II < 13 баллов, по шкале SOFA < 6 баллов, суммарная терапевтическая нагрузка в первые сутки (TISS) < 34 баллов, а в большей степени – сочетание факторов возраста, оценки по APACHE II и TISS.

3. Отсутствие ответа на ВЧС ИВЛ у пациентов с дыхательной недостаточностью в рамках СОЛП следует расценивать как предиктор удлинения у этих пациентов сроков ИВЛ, длительности пребывания в ОРИТ и стационаре.

4. Разработанный тест с ВЧС ИВЛ является может служить критерием оценки степени тяжести легочного повреждения.

Апробация результатов исследования

Материалы работы доложены на III Международном Конгрессе по респираторной поддержке (Красноярск.-2009 г), областной конференции общества анестезиологов – реаниматологов (Екатеринбург, - 2011 г.).

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК РФ одна, подана заявка на изобретение.

Результаты работы внедрены в лечебный процесс РАО №1 МАУ ЦГКБ №40 и учебный процесс кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего работы 42 отечественных и 91 зарубежных авторов. Иллюстрированный материал представлен 23 таблицами и 8 графиками.

Работа выполнена в соответствии с планом ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России. Тема утверждена на заседании Проблемной комиссий ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России «Анестезиология и реаниматология» при ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, прото-

кол № 4 от 18.11.2005 г. Номер государственной регистрации ВНИИЦ
№ 01201250899.

Исследование одобрено этическим комитетом МАУ ЦГКБ №40 (протокол № 22 заседания этического комитета МУ ЦГКБ №40 от 17.11.2008 года).

ГЛАВА 1

Синдром острого легочного повреждения как проблема поливалентных отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы)

1.1. Терминология, этиология, эпидемиология, летальность синдрома острого легочного повреждения

История изучения синдрома острого легочного повреждения началась в годы Американско-Вьетнамской войны, когда впервые было обращено внимание на особую форму поражения легких, характеризующуюся высокой летальностью[124].

В более полном варианте это клиническое состояние было описано в 1967 году Эшбо Д. и соавторами [43], а в 1971 году дано определение – «респираторный дистресс-синдром взрослых» или РДСВ (ARDS – Adult Respiratory Distress Syndrome) [104].

Согласно пониманию сути ОРДС того времени, данный диагноз выставлялся на основании следующих признаков:

- 1) острое возникновение
- 2) гипоксемия различной степени тяжести
- 3) снижение растяжимости легких
- 4) рентгенологически выявляемая двухсторонняя инфильтрация легких.

В 1988 году Murray с соавторами создали Шкалу тяжести синдрома острого повреждения легких (LIS - Lung Injury Score), учитывающую следующие признаки:

- 1) степень инфильтрации на рентгенограмме грудной клетки пациента
- 2) степень гипоксемии

- 3) уровень ПДКВ, используемый для поддержания артериальной оксигенации
- 4) торакопульмональную податливость [47].

Помимо диагностических критериев, дискуссионным оставался и вопрос определений ОРДС и «острого повреждения легких».

Из работ 1967-75 гг. возникла концепция, что ОРДС должен был быть понят как крайнее проявление процесса, именуемого «острое повреждение легких» (ALI – Acute lung injury) или СОЛП [33].

Длительное время существовали разногласия в понимании этих терминов, что привело, в конце концов, к необходимости выработки точных критериев и определений, которые и были приняты в 1992 году на Специальной Американо-Европейской Согласительной Конференции по ОРДС (АЕСС – The American-European consensus conference on ARDS) [120], а именно:

- 1) острое начало
- 2) оксигенация: $P_aO_2/FiO_2 < 300$ (независимо от величины ПДКВ)
- 3) рентгенограмма грудной клетки: двусторонняя инфильтрация
- 4) легочное давление заклинивания: < 18 мм. рт.ст.

Конференция также пришла к соглашению, что СОЛП – более широкое понятие, чем ОРДС, который является самой тяжелой формой (или крайним проявлением) СОЛП. Было предложено считать, что их формальное различие заключается только в отношении P_aO_2/FiO_2 : при СОЛП $P_aO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg, а при ОРДС $P_aO_2/FiO_2 < 200$ mm Hg. Из определения респираторного дистресс синдрома был исключен термин «взрослые», т.к. сходные проявления синдрома встречались также у детей [43].

Таким образом, современное определение ОРДС выглядит следующим образом: ОРДС представляет собой «синдром воспаления и повышенной проницаемости, который ассоциируется с клиническими, рентгенологическими и физиологическими изменениями; эти изменения не могут быть объ-

яснены гипертензией в левом предсердии и капиллярном русле легких, но могут ею сопровождаться» [120].

В 2005 году по результатам многоцентрового исследования были предложены новые диагностические критерии ОРДС – система DELPHI [57]. В эти критерии вошли:

- 1) Респираторный индекс < 200 мм рт.ст. при применении ПДКВ > 10 см вод.ст.
- 2) Двустороннее поражение альвеол по данным рентгенографии
- 3) Начало в течение первых 72 часов
- 4) Отсутствие клинических признаков сердечной недостаточности
- 5) а) ДЗЛА менее 18 см вод. ст. или фракция выброса левого желудочка более 40%

б) Наличие факторов риска ОРДС.

Диагноз ОРДС считается подтвержденным при соответствии критериям 1 – 4 и 5а, и (или) 5б.

Этиологические факторы при ОРДС делятся на прямые (более частые – аспирационная пневмония, пневмония; менее частые – ингаляция токсических веществ, ушиб легкого, жировая эмболия, утопление, синдром реперфузии) и непрямые (более частые – сепсис, шок любой этиологии, тяжелая травма, массивные гемотрансфузии; менее частые - острый панкреатит, искусственное кровообращение, острые отравления, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ожоги, острая черепно-мозговая травма) [50].

Респираторный дистресс-синдром взрослых развивается при сепсисе - у $28,8 \pm 4,7\%$ пациентов, при сочетанной травме - у $25,1 \pm 5,8\%$, при шоках различной этиологии - в $18,7 \pm 3,4\%$ случаев, при перитонитах - в $18,2 \pm 5,8\%$, при пневмониях - у $14,4 \pm 3,9\%$, при ожоговой болезни - у $10,8 \pm 4,4\%$, при тяжелых формах позднего гестоза - у $9,3 \pm 3,1\%$ больных, в $7,1 \pm 2,3\%$ случаев на фоне

острой почечной недостаточности и в $3,7 \pm 0,9\%$ при эмболии [25]. По данным других авторов [34], на долю сепсиса приходится около 40% СОЛП, причем, при грамотрицательном сепсисе ОРДС встречается у 23% больных, а при грамположительном – у 8%, при остром деструктивном панкреатите ОРДС возникает у 10-20% больных, и порядка 30% политравм осложняются развитием этой патологии.

Эпидемиология ОРДС остается на сегодняшний день малоизученным вопросом. Однако, без сомнения, можно сказать, что он встречается гораздо чаще, чем это принято считать. Частоту ОРДС оценивают в пределах 4,8-34 на 100 тыс. населения в год с существенными отличиями по данным разных стран [69, 82, 83, 129]. Проведенное проспективное исследование в США, включившее более 6000 пациентов и продолжавшееся более 14 месяцев обнаружило более высокую частоту СОЛП и ОРДС (78,9 на 100 тыс. человеко-лет по СОЛП и 58,7 на 100 тыс. человеко-лет по ОРДС) [83]. Это позволяет предположить порядка 190 000 случаев этой патологии в США ежегодно [83], из них умирает около 74500 человек (около 40%) [45, 48]. Более позднее исследование, продолжавшееся в США в течение 8 лет, выявило распространенность СОЛП в пределах 33,8 на 100 тыс. населения [60]. Другое исследование, продолжавшееся в течение 7 месяцев в госпиталях Финляндии, представляет частоту СОЛП порядка 5 случаев на 100 тысяч населения в год [45], согласно же данным, полученным при исследовании пациентов в 13 географических районах Испании [119], распространенность СОЛП составляет 7,2 случаев на 100 тыс. населения в год.

В Российской Федерации расчетная частота возникновения ОРДС составляет $4,8 \pm 0,9$ случаев на 100 000 населения в год, а на 1000 больных, получающих терапию в отделениях анестезиологии и реанимации клинических медицинских учреждений в год, равняется в среднем $22,7 \pm 8,6\%$. При острой

хирургической и соматической патологии СОЛП развивается в среднем у $15,4 \pm 3,6\%$ пациентов, а респираторный дистресс-синдром - у $11,7 \pm 4,7\%$ [25].

Частота развития СОЛП у больных после плановых хирургических вмешательств составляет 1.5 % [46].

До недавнего времени большинство исследователей СОЛП и ОРДС сообщали о смертности 40-60 % [81, 113, 130].

Основной процент летальных случаев относится к СОЛП при сепсисе и ПОН (которые сами имеют высокую летальность) а не к первичным легочным причинам [66]. Однако в последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что ОРДС при сепсисе является независимым фактором неблагоприятного исхода, причем, у пациентов с полиорганной недостаточностью, развившейся во время сепсиса, возникновение ОРДС не оказывало дополнительного негативного влияния на уровень летальности [44].

В работах конца прошлого столетия было показано снижение летальности при СОЛП с 53-68% (1983-1987 г.г.) до 36 % (1993 г.) [113], и с 66%(1990-1993 г.г.) до 34 % (1994-1997 г.г.) [81], что, по мнению авторов, могло быть связано с полиморфизмом обследуемых больных.

В течение последних десяти лет ситуация выглядит следующим образом. Согласно суммированным данным по 10 странам Европы, опубликованным в 2003 году, летальность при ОРДС составляет 53% [5]. В Испании госпитальная летальность составляет 47,8% [119], в Финляндии 90 – суточная летальность оценена в 47% [45], а в США уровень 28-суточной летальности составляет 43% [60]. Необходимо подчеркнуть, что данные получены по результатам мультицентровых исследований, в которые были включены специализированные клиники по борьбе с дыхательной недостаточностью. Уровень же смертельных исходов в реальной клинической практике предполагает более высокие значения, и в целом, летальность при тяжелом ОРДС по-прежнему достигает 50-95% [18, 19, 20].

1.2. Прогнозирование течения и исходов синдрома острого легочного повреждения

Прогнозирование смерти и длительности искусственной вентиляции легких имеет значение для изменения стратегии интенсивной терапии в каждом конкретном случае. В ряде работ указывается на достоверное возрастание показателей летальности, длительности ИВЛ и пребывания в ОРИТ у пациентов старшей возрастной группы [83, 112], влияние преморбидного фона [116]. Результаты исследования Seeley E. с соавторами свидетельствуют о 17 независимых предикторах удлинения сроков ИВЛ, пребывания в ОРИТ, включающих показатели биомеханики дыхания, газообмена, интегральную оценку тяжести по шкале APACHE II и доказательство того, что значение коэффициента оксигенации (p_aO_2/FiO_2) не является независимым предиктором смерти, в то время как индекс оксигенации ($P_{mean} \times 100 \times FiO_2/p_aO_2$) имеет статистически значимую предсказательную способность. [106]. Вместе с тем, доказано, что восстановление респираторной функции и отлучение от ИВЛ у пожилых пациентов происходит в те же сроки, что и у молодых [112]. Результаты исследования долгосрочного прогноза у пациентов, перенесших СОЛП, указывают на сохраняющуюся в течение года и более мышечную слабость и стойкое нарушение легочных функций, что, по всей вероятности, диктует необходимость пересмотра некоторых аспектов интенсивной терапии (в частности, протоколов медикаментозной седации и миоплегии) у данной категории пациентов [74].

Heffner JE с соавторами [108] показали, что критерии, применяемые для диагностики СОЛП не позволяют прогнозировать риск смерти при развитии данного критического состояния.

Таким образом, современные данные литературы о прогнозе течения и летальности пациентов с СОЛП являются разрозненными, а протоколы прогнозирования данного синдрома отсутствуют.

1.3. Подходы к интенсивной терапии синдрома острого легочного повреждения

В настоящее время подходы к лечению СОЛП/ОРДС систематизированы и включают в себя [39, 95]:

- 1) респираторную поддержку
- 2) коррекцию гемодинамики с целью поддержания адекватной тканевой перфузии
- 3) фармакотерапию СОЛП
- 4) мероприятия, направленные на устранение причины СОЛП (т.н. общие меры).

1.4. Респираторная терапия как ведущее направление лечения синдрома острого легочного повреждения

Концепция респираторной терапии формировалась в течение многих лет, и в настоящее время включает в себя определенные положения, которые складывались на основании патофизиологических механизмов формирования данной патологии.

Как известно, патологический процесс в легочной ткани при ОПЛ/ОРДС не является гомогенным [33]. Морфологические исследования и данные компьютерной томографии показали, что поврежденные, спавшиеся участки легких соседствуют с «нормальными», интактными зонами легких, в которых сохранены растяжимость, вентиляция и кровоток. В целом у пациентов с ОПЛ/ОРДС имеются три вида участков легких, отличающихся между собой с функциональной точки зрения: зона I – полностью спавшаяся, практически нерастяжимая легочная ткань, зона II – коллабированная, но еще способная к расправлению и наполнению воздухом (при определенных условиях) легочная ткань, зона III - зона относительно нормальной и хорошо рас-

тяжимой (но склонной к перераздуванию) легочной ткани (“baby lung”). Перераздувание этой части легких является следствием ее преимущественной вентиляции по сравнению с плохо податливыми зонами легких. Механическая вентиляция, вызывающая перераздувание нормальных отделов легких, быстро приводит к баро - и волюмотравме, разрыву альвеол, кровоизлиянию в интерстиций, пневмотораксу и т.д. Наблюдается разрушение альвеолокапиллярной мембраны, «выдавливание» сурфактанта (ателектотравма), гиперпродукция цитокинов альвеолярными макрофагами (биотравма). Исходя из этого, родилась концепция, так называемой, «протективной ИВЛ», суть которой заключается в проведении мероприятий, направленных на сохранение и поддержание функциональной способности относительно нормальных непораженных участков легких, расправление коллабированных альвеол и предотвращении их повторного спадения. Достичь этого можно несколькими способами. [37]. Протективная ИВЛ осуществляется путем реализации традиционной ИВЛ, и в современном варианте [105] это выглядит, как сочетание малых дыхательных объемов, маневров рекрутирования альвеол и оптимального ПДКВ.

Альтернативой данному способу является ВЧС ИВЛ [34].

Патофизиологические основы применения малых дыхательных объемов выглядят следующим образом.

Функциональная остаточная емкость (ФОЕ) при ОПЛ/ОРДС существенно снижена (в норме у взрослого ФОЕ составляет 15-20 мл/кг, а при ОПЛ/ОРДС может составлять 9-10 мл /кг). Основная вентиляционная нагрузка падает на сохранную, неповрежденную часть легких, т.к. в условиях низкой ФОЕ весь объем поступает по пути наименьшего сопротивления, т.е. в относительно небольшую часть вентилируемой зоны легких. При этом наблюдается неконтролируемый рост пикового давления на вдохе, вплоть до опасных запредельных значений, что приводит к формированию баро - или

волюмотравмы сохраненной зоны легких и усугубляет патологический процесс. Создаваемый большой градиент давлений между «здоровыми» и пораженными альвеолами во время вдоха приводит к появлению «разрывающих» сил между участками альвеол с различной степенью поражения. Эти силы оказывают мощное стрессовое влияние на легочную ткань, стимулируют высвобождение медиаторов воспаления, увеличивают проницаемость альвеоло-капиллярной мембраны и разрушают слой сурфактанта в интактной зоне легких. Площадь зон легких с нарушенным газообменом увеличивается, что приводит к прогрессированию гипоксемии. Высокое давление в гипервентилируемых зонах легких сопровождается также сдавлением прилегающих легочных капилляров, что вызывает перераспределение легочного кровотока в плохо вентилируемые отделы легких. Это приводит к увеличению фракции шунта и усугублению гипоксемии. Требуемые при этом высокие концентрации кислорода (>60%) только усиливают неблагоприятное воздействие такого рода ИВЛ на легочную ткань и слизистую оболочку дистальных бронхов и бронхиол [38].

В течение последних лет было опубликовано 5 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность ИВЛ с использованием малых дыхательных объемов (ДО) [49, 61, 109, 125]. В самом крупном исследовании ARDS Network Study (включавшем 861 больного с ОРДС) было убедительно доказано, что использование ДО, равное 6 мл на 1 кг массы тела, приводит к снижению летальности больных с ОРДС на 9% по сравнению с использованием ИВЛ с обычным ДО 12 мл/кг [49]. Данные мета-анализа этих исследований, проведенного Eichacker P.Q. и соавторами [96], продемонстрировали, что увеличение давления плато в контрольной группе (ДО - 12 мл/кг) является основным фактором, определяющим летальность у этой категории пациентов. Результаты другого мета-анализа [98] не

выявили статистически значимого положительного влияния малых ДО на 28-дневную выживаемость больных с ОРДС.

В настоящее время установлено, что вентиляция малыми дыхательными объемами (4-6 мл/кг) с большой частотой дыхания (ЧД) приводит к возникновению достоверно большего уровня внутреннего ПДКВ (ауто ПДКВ), чем вентиляция низкой ЧД и "традиционным" ДО (5,8 см H₂O и 1,4 см H₂O соответственно). Это приводит к протективному эффекту ИВЛ за счет уменьшения частоты "открытия-закрытия" альвеол (стабильный уровень функциональной остаточной емкости легких), что снижает вторичное повреждение легких самой механической вентиляцией [56].

Таким образом, данные, существующие на настоящий момент, свидетельствуют о положительном влиянии ИВЛ малыми дыхательными объемами при лечении ОПЛ/ОРДС.

С другой стороны, снижение ДО относительно «нормальных» расчетных величин, неизбежно приводит к появлению гиперкапнии. Пермиссивной (допустимой) гиперкапнией называется намеренное ограничение респираторной поддержки для того, чтобы избежать локального или общего перераздувания лёгких, позволяя PaCO₂ превысить нормальный уровень (до 50-100 мм Hg). Повышение PaCO₂ до этого уровня должно рассматриваться только как альтернатива потенциально опасному повышению пикового альвеолярного давления [62, 73, 92, 102]. Считается, что контролируемый и умеренный ацидоз, вызываемый пермиссивной гиперкапнией, не должен вызывать никаких серьезных последствий. При этом следует иметь в виду, что гиперкапния вызывает стимуляцию симпатической нервной системы, а это сопровождается повышением выброса катехоламинов, легочной вазоконстрикцией, увеличением церебрального кровотока. Соответственно, пермиссивная гиперкапния не показана при черепно-мозговой травме, ишемической болезни сердца, кардиомиопатиях [65]. Ограничением для гиперкапнии чаще является pH,

чем само P_aCO_2 . Может допускаться постепенное увеличение P_aCO_2 до 100 mm Hg при pH 7,2. Но следует отметить, что до настоящего времени контролируемых рандомизированных исследований, указывающих на улучшение выживаемости больных, не было опубликовано.

Кроме проблемы выбора ДО при ОРДС одним из важнейших параметров ИВЛ является выбор ПДКВ. Потенциальными достоинствами ПДКВ являются улучшение оксигенации и предотвращение развития вентилятор-индуцированного повреждения легких. Добавление ПДКВ обеспечивает рекрутирование и стабилизацию поврежденных альвеол, таким образом, приводя к улучшению вентиляционно – перфузионных соотношений и комплайенса легких [67]. В свою очередь улучшение оксигенации снижает потребность в высокой концентрации кислорода, что приводит к предотвращению дальнейшего повреждения альвеол. Кроме того, ПДКВ предохраняет легкое от дальнейшего повреждения:

- 1) препятствует повторным, от цикла к циклу, расправлениям и спадениям альвеол
- 2) уменьшает действие “растягивающих сил” (shear forces) положительного давления, создаваемого при ИВЛ
- 3) улучшает распределение вентиляции и предотвращает, таким образом, региональное перерастяжение альвеол.

Однако очень высокие значения ПДКВ могут привести к перерастяжению альвеол, снижению легочного комплайенса и сердечного индекса.

Такие противоречия привели к развитию концепции “оптимального ПДКВ”, т.е. такого уровня давления в фазу выдоха, которое балансирует между благоприятными и неблагоприятными эффектами ПДКВ.

Данные рандомизированного исследования 2004 года, в котором проводилась оценка низких ($8,3 \pm 3,2$ см вод.ст.) и высоких ($13,2 \pm 3,5$ см вод.ст.) уровней ПДКВ в процессе респираторной поддержки при ОРДС, свидетель-

ствуют о том, что величина положительного давления конца выдоха не влияет на число баротравм (10% и 11% соответственно), длительность ИВЛ (14,5 сут и 13,8 сут соответственно) и летальность пациентов (24,9% и 27,5% соответственно) [103].

Международный коллектив ученых во главе с д-ром Matthias Briel из университета Мак-Мастера (Гамильтон, Канада) провёл метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний, посвященных данной проблеме. [77]. В него вошли три рандомизированных контролируемых исследования: ALVEOLI (Assessment of Low Tidal Pressure to Obviate Lung Injury - оценка низкого пикового давления для облегчения повреждения лёгких, 2004 г.) [99], LOVS (Lung Open Ventilation to Decrease Mortality - вентиляция с открытым лёгким для снижения летальности, 2008 г.) [94] и EXPRESS (Expiratory Pressure Study - исследование давления на выдохе, 2008 г.) [63]. Метаанализ этих исследований показал, что назначение высокого ПДКВ больным с ОПЛ/ОРДС улучшало оксигенацию, однако улучшение выживаемости наблюдалось только у больных с тяжёлым поражением лёгких, с ОРДС, тогда как при ОПЛ повышение ПДКВ пользы не приносило. В сопутствующем редакционном комментарии д-р Gordon D. Rubenfeld из университета в Торонто, Канада, высоко оценивая качество как метаанализа, так и включенных в него рандомизированных контролируемых исследований, замечает, что этот метаанализ больше важен для исследователей, клиницистам же подсказать точную стратегию по ПДКВ наука пока не в состоянии [77].

Поскольку точный уровень “оптимального ПДКВ” пока не известен, в настоящее время рекомендовано назначать ПДКВ от 5 см вод.ст. со ступенчатым повышением на 3–5 см вод. ст. (до максимальных цифр 20–24 см вод. ст.) для достижения $\text{SaO}_2 > 90\%$, минимальной FiO_2 и удовлетворительного гемодинамического статуса [49]. Другими подходами к выбору ПДКВ является его титрация для достижения максимального статического комплайенса

респираторного аппарата [118] или подбор ПДКВ на основании построения кривой “давление-объем”: значения ПДКВ выбирают с учетом кривой “давление-объем”, на 2 см вод. ст. выше нижнего “колена” (lower inflection point), которое теоретически отражает уровень давления, необходимый для предотвращения спадения (дерекрутирования альвеол) [72, 87, 128].

В настоящее время большое внимание исследователей и клиницистов привлекает принцип «открытых легких», предложенный Lachman в 80-ые годы прошлого столетия [71, 89, 90, 101, 127].

Концепция «открытых легких» («open lung») построена на глубоком понимании физиологии легких и влияния различных режимов ИВЛ на легочную ткань. Огромную роль в поддержании альвеол в расправленном состоянии играет сурфактант, который снижает силу поверхностного натяжения стенки альвеол, предупреждая их спадение во время выдоха. Он же способствует равномерному расправлению во время вдоха альвеол различного размера. При ОПЛ/ОРДС происходит нарушение выработки и разрушение сурфактанта, концентрация его в пораженных участках легких снижается, поверхностное натяжение альвеол увеличивается, радиус их уменьшается. Во время выдоха значительная часть альвеол коллабируется и объем ФОЕ легких существенно уменьшается. Для расправления спавшихся альвеол требуется значительно большее инспираторное давление, чем для открытых альвеол. Реализация этого механизма возможна при использовании режима PCV или его аналогов (PSIMV (pressure controlled synchronized Intermittent mandatory ventilation) – синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция легких с управляемым давлением, BiPAP (Biphasic positive airway pressure) - вентиляция с двумя фазами положительного давления в дыхательных путях).

Для первоначального раскрытия спавшихся участков легких необходимо достигнуть определенного уровня «открытия альвеол». Это тот уровень

контролируемого респираторного давления, при котором преодолевается сила поверхностного натяжения коллабированных альвеол, они начинают вентилироваться и принимать участие в газообмене. Для предупреждения последующего спадения альвеол на выдохе требуется адекватный уровень ПДКВ.

Приемов мобилизации альвеол существует достаточно много (порядка десяти) [40]. Все методики приема мобилизации альвеол следует обязательно выполнять под строгим контролем за SpO_2 , АД и пульсом, а также непрерывным наблюдением за графическим изображением кривых давления и потока на экране монитора. Представляем два возможных варианта.

- 1) Временно перевести больного на режим СРАР и на 35–40 секунд создать постоянное давление в дыхательных путях 30–35 см вод.ст. Затем вернуться к ИВЛ и снизить ПДКВ до уровня на 2–3 см вод.ст. выше, чем оно было до приема мобилизации [64].
- 2) Не прекращая ИВЛ, ступенчато увеличивать каждые 10 дыхательных циклов ПДКВ на 3 см вод.ст. до повышения SpO_2 , дыхательного объема и растяжимости легких, затем снизить ПДКВ до уровня на 2–3 см вод.ст. выше, чем оно было до приема мобилизации. ПДКВ можно увеличивать, пока оно не достигнет 40 см. вод.ст. или не начнется снижение дыхательного объема [86].

Следует отметить, что некоторые авторы считают допустимым в наиболее сложных случаях доводить давление в дыхательных путях до 50–55 см вод.ст. Хотя это явно сопровождается перераздуванием легких, именно при этом давлении удастся раскрыть до 100 % коллабированных альвеол [131].

Показаниями к проведению приема мобилизации альвеол являются:

- 1) снижение индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2) ниже 200
- 2) снижение растяжимости легких (C_L) ниже 30 мл/см вод.ст.

3) нарастающий интерстициальный отек легких по данным рентгенограммы.

Противопоказания к проведению приема мобилизации альвеол:

- 1) неустойчивая гемодинамика (АДсист. выше 200 или ниже 100 мм рт.ст., пульс реже 70 или чаще 140 в мин, аритмия)
- 2) пневмомедиастинум, пневмоторакс.

Наряду с методами контролируемой респираторной поддержки были предложены альтернативные направления. Хотя физиологические принципы, лежащие в основе стратегии защиты легких, хорошо изучены, некоторые вопросы остаются открытыми [35]. Поскольку использование высоких ДО может оказывать повреждающее действие, то при использовании ВЧС ИВЛ, возможно ожидать снижения частоты развития повреждения легких.

1.5. Высокочастотная струйная искусственная вентиляция легких как компонент анестезиологического пособия и современной респираторной терапии

Струйная вентиляция является сравнительно молодым методом респираторной терапии [11]. Впервые в низкочастотном варианте при проведении бронхоскопии он был применен R.D. Sanders в 1967 году. [114]. В дальнейшем изучением и разработкой методики в высокочастотном варианте занималась группа шведских ученых, возглавляемых Oberg и Sjostrand. [100].

В настоящее время методика достаточно активно применяется в некоторых областях анестезиологии: в частности, в хирургии гортани [8, 21-23, 51, 54, 93, 126], в торакальной хирургии – операциях на трахее и бронхах [6, 26, 32, 41, 59, 76, 110], операциях на легких [53, 58, 59, 70], в кардиоанестезиологии [78], в урологии и абдоминальной хирургии [29, 52, 80], а также в

некоторых других областях [84, 122], в ситуациях, предполагающих затруднения в обеспечении проходимости дыхательных путей [68, 132].

Что касается использования ВЧС ИВЛ в интенсивной терапии, то в доступной отечественной и зарубежной литературе последних лет встречаются немногочисленные публикации на эту тему. Этот метод используется в неотложной кардиологии [1, 42, 74, 123], в интенсивной терапии ХОБЛ и ОРДС [30, 36, 97, 121], у пациентов с церебральной недостаточностью [15], а также, в качестве «транспортного» респиратора [24].

Принципиальным отличием струйной ВЧ ИВЛ от традиционной ИВЛ является вентиляция малыми (100-180 мл) дыхательными объемами с частотой, превышающей 60 циклов в минуту [10]. Малые дыхательные объемы сопровождаются низким пиковым и средним давлением в дыхательных путях, а также низким транспульмональным давлением, обусловленным сохраняющимся отрицательным давлением в плевральных полостях [9].

Основные особенности ВЧС ИВЛ, позволяющие отнести данный способ вентиляции к «протективной».

- 1) наличие накапливаемого объёма вследствие незавершённости выдоха и постоянное присутствие ауто ПДКВ, создают условия для поддержания легких в «открытом» состоянии на протяжении всего дыхательного цикла;
- 2) малые дыхательные объёмы ($ДО \leq 2-3$ мл/кг), контролируемые, гибко и тонко регулируемые величины давления вдоха и ауто ПДКВ создают условия для сохранения венозного возврата и сердечного выброса [2, 3, 12, 13];
- 3) возрастание доли коллатеральной вентиляции и роли pendelluft (маятниковое движение газа) в межрегиональном перераспределении дыхательного газа, выравнивание вентиляционно-перфузионных соотношений, сопровождается уменьшением объема альвеолярного мертвого пространства, сни-

жением альвеолокапиллярного шунтирования крови и повышением оксигенации артериальной крови [17];

4) уменьшение при ВЧС ИВЛ содержания внесосудистой воды в лёгких [4, 7] и наличие в инспираторном газе небольшой концентрации углекислоты (P_1CO_2) [92] способствуют улучшению легочного кровотока;

5) наличие в инспираторном газе углекислоты нивелирует, в известной мере, возможное повреждающее действие высоких величин F_1O_2 и способствует, в числе прочего, восстановлению сурфактанта [18, 27];

6) наличие открытого (соединенного с атмосферой, бесклапанного) дыхательного контура является надежной защитой от баро- и волюмотравмы легких;

7) своеобразный режим $CPAP^{HF}$ (эмуляция $CPAP$) существенно облегчает процедуру восстановления спонтанного дыхания больного и отлучения от респиратора без применения медикаментозной депрессии дыхания [14].

Респираторная терапия СОПЛ при ВЧС ИВЛ проводится меньшими дыхательными объемами (2-3 мл/кг), чем предельно допустимые дыхательные объемы (4 мл/кг) при традиционной вентиляции. Немаловажно и то, что при ВЧС ИВЛ процесс поиска оптимальных режимов вентиляции осуществляется быстрее, т.к., в отличие от традиционной вентиляции, как правило, не требует постепенного снижения ДО (протокол 47 международного конгресса по респираторной терапии. Сан-Антонио, США, 2001 г) [49].

Таким образом, ВЧС ИВЛ одновременно обеспечивает решение обеих основных задач респираторной терапии СОПЛ/ОРДС – включение в вентиляции коллабированных, но способных к расправлению альвеол и минимизирует опасность баро и волюмотравмы легких.

Но, несмотря на обоснованные физиологические посылки, в исследованиях последних лет оценки эффективности ВЧС ИВЛ при СОЛП довольно сдержанные. Некоторые авторы не отмечают различий в состоянии газооб-

мена у больных, вентилированных традиционным методом и с помощью ВЧС ИВЛ [55]. Большинство исследователей все же считает, что в сравнении с традиционной вентиляцией при ВЧС ИВЛ имеет место достоверно более высокая оксигенация артериальной крови [85, 115], вместе с тем, единодушно отмечая, что это не сказывается на исходах лечения, в частности на уровне летальности.

Интересные данные сообщают Borg U.R. и соавторы [107]. Авторы приводят сравнительные результаты газообмена и гемодинамики у 35 больных с посттравматическим респираторным дистресс синдромом, которые переводились на ВЧС ИВЛ из-за неэффективности традиционной вентиляции и 88 аналогичных больных, вентилированных традиционным методом. Использование ВЧС ИВЛ сопровождалось достоверным повышением PaO_2 при более низких величинах FiO_2 , независимо от уровня шунта, снижением аэродинамического сопротивления дыхательных путей, снижением легочного артериального сопротивления при неизменном или возросшем сердечном выбросе. Увеличивалось отношение транспорта кислорода к его потреблению. Однако данные об исходах в работе не приводятся.

Многоцентровые исследования исходов лечения респираторного дистресс синдрома в условиях ВЧС ИВЛ у взрослых больных не выявили различий в летальности в сравнении с традиционной вентиляцией [79], но авторы ставят под сомнение корректность проведенных исследований из-за слабости дизайна и методологии большинства работ, участвовавших в исследовании.

Следовательно, большинство исследователей приходят к единому мнению, что в настоящее время еще нет достаточных оснований для однозначной оценки роли ВЧС ИВЛ в респираторной терапии дистресс синдрома у взрослых больных, что может быть связано с использованием неадекватных значений ПДКВ [79, 80, 115],

Для раскрытия роли ВЧС ИВЛ в стратегии защиты легких необходимы дальнейшие клинические исследования [88], что подтверждает актуальность и необходимость научного поиска в этом направлении.

ГЛАВА 2

Материалы и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика больных

Работа выполнена на базе РАО № 1 МАУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга в период с 2008-2011 г.г.

Дизайн: проспективное, продольное исследование.

В исследование было включено 47 пациентов, у которых в процессе интенсивной терапии, включающей продленную ИВЛ, был диагностирован СОЛП. Критерий исключения: несанированный источник инфекции.

Диагноз СОЛП выставлялся согласно критериям Специальной Американско-Европейской Согласительной Конференции по ОРДС [120].

Возраст обследованных пациентов колебался от 30 до 83 лет ($57,51 \pm 12,6$). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1 - Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст	Число мужчин	Число женщин	n	%
30-39 лет	1	2	3	6,38
40-49 лет	10	1	11	23,4
50-59 лет	11	2	13	27,7
более 60 лет	12	8	20	42,6
Всего...	34	13	47	100

Из данных таблицы 2.1.1 очевидно преобладание среди включенных больных лиц старшей возрастной группы. Так на долю пациентов более 60 лет приходилось 42,6%, в то время как доля пациентов возрастного диапазона 30 – 39 лет составляла только 6,38%. При анализе распределения пациентов по половому признаку преобладали мужчины в возрасте после 60 лет.

Таблица 2.1.2 - Распределение пациентов по нозологическим формам, согласно МКБ-10

МКБ - 10	n	%
Острый деструктивный панкреатит	25	53,19
Язвенная болезнь, хроническая язва желудка, осложненная кровотечением	3	6,38
Острый аппендицит, осложненный перфорацией. Диффузный серозно-фибринозный перитонит	2	4,26
Спаечная тонкокишечная непроходимость	2	4,26
Дивертикулез толстой кишки, осложненный перфорацией. Диффузный серозно-фибринозный перитонит	2	4,26
ЖКБ. Гнойный холангит. Механическая желтуха	2	4,26
Рак ободочной кишки, осложненный толстокишечной непроходимостью	2	4,26
Внебольничная пневмония	2	4,26
Аспирационная пневмония	2	4,26
Отравление алкоголем тяжелой степени	3	6,38
Эклампсия	1	2,13
Менингит бактериальный	1	2,13
Всего...	47	100

Согласно представленным в таблице 2.1.2 данным, ведущими нозологическими формами, терапия которых потребовала длительной ИВЛ, явились острые хирургические заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства, которые в сумме составили 81% (43 пациента)

(непрямые этиологические факторы). Острые заболевания дыхательной системы (внебольничная и аспирационная пневмония) составили 8,52% (4 пациента) (прямые этиологические факторы).

Все пациенты, включенные в исследование, относились к категории тяжелых и крайне тяжелых больных с признаками органной недостаточности. Степень выраженности органо-системной дисфункции на момент поступления в ОРИТ по шкале SOFA - $4,5 \pm 2,56$ балла.

Оценка тяжести состояния пациентов в первые сутки поступления по прогностической шкале APACHE-II представлено в таблице 2.1.3. Средний балл составил $13,06 \pm 5,47$ баллов. У 16 пациентов - 32% данный индекс тяжести при поступлении превышал 15 баллов.

Таблица 2.1.3 - Тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE - II

APACHE-II, баллы	n	%
до 15	31	65,96
15-19	11	23,4
20-25	4	8,51
более 25	1	2,13

Стратегия интенсивной терапии. У исследуемой группы пациентов показанием к продленной ИВЛ в изолированных вариантах были острая дыхательная – 6,4%, и церебральная недостаточность (некупируемый судорожный синдром, кома различной этиологии, исключая гипоксическую) - 6,4% случаев. В 10% случаев продленная ИВЛ осуществлялась по внелегочным показаниям (геморрагический и гиповолемический шок). У остальных пациентов (77,2%) продленная ИВЛ проводилась по причине прогрессирования СПОН.

В таблицах 2.1.5 – 2.1.6 представлены данные по распределению причин СОЛП в зависимости от нозологической формы, а также причин для продленной ИВЛ при СОЛП. По данным статистического анализа, различий для СОЛП и ОРДС ни в том, ни в другом случае не было получено.

Таблица 2.1.4 - Распределение пациентов по нозологическим формам по тяжести легочного повреждения

МКБ10	СОЛП n=25	ОРДС n=22
Рак ободочной кишки, осложненный толстокишечной непроходимостью	1 (4,0%)	1 (4,5%)
Менингит бактериальный	0 (0,0%)	1 (4,5%)
Аспирационная пневмония	1 (4,0%)	1 (4,5%)
Внебольничная пневмония	1 (4,0%)	1 (4,5%)
Язвенная болезнь, хроническая язва желудка, осложненная кровотечением	2 (8,0%)	1 (4,5%)
Острый аппендицит, осложненный перфорацией. Диффузный серозно-фибринозный перитонит	1 (4,0%)	1 (4,5%)
Спаечная тонкокишечная непроходимость	2 (8,0%)	0 (0,0%)
Дивертикулез толстой кишки, осложненный перфорацией. Диффузный серозно-фибринозный перитонит	2 (8,0%)	0 (0,0%)
ЖКБ. Гнойный холангит. Механическая желтуха	0 (0,0%)	2 (9,1%)
Острый деструктивный панкреатит	12 (48,0%)	13 (59,1%)
Эклампсия	1 (4,0%)	0 (0,0%)
Отравление алкоголем тяжелой степени	2 (8,0%)	1 (4,5%)

Различий нет, $p=0,697$.

Таблица 2.1.5 - Причины начала продленной искусственной вентиляции легких при синдроме острого легочного повреждения и респираторном дистресс синдроме

Причина	СОЛП n=25	ОРДС n=22
Церебральная недостаточность	3 (12%)	0 (0%)
Дыхательная недостаточность	1 (4%)	2 (9%)
Геморрагический шок	4 (16%)	1 (5%)
Гиповолемия	1 (4%)	0 (0%)
СПОН	6 (24%)	7 (32%)
Септический шок	1 (4%)	0 (0%)
Сочетание церебральной и дыхательной недостаточности	9 (36%)	12 (55%)

Различий нет, $p=0,339$.

Длительная ИВЛ осуществлялась аппаратами РВ-7200, 760, 840, Drager, VELA с возможностью использования современных режимов вентиляции.

Интенсивная терапия осуществлялась по следующим принципам:

- 1) в случае наличия хирургической патологии – санация первичного очага инфекции.
- 2) принципы антибактериальной терапии согласно современным представлениям [39, 117]
- 3) посиндромная терапия [16]

- коррекция волемии с использованием коллоидных и кристаллоидных растворов; инфузионно-трансфузионная терапия препаратами крови, СЗП, растворов альбумина по показаниям.
 - респираторная терапия СОЛП/ОРДС, согласно концепции безопасной ИВЛ [25].
- пиковое давление в дыхательных путях – не более 35 см вод. ст.
 - дыхательный объём – не более 6-8 мл/кг массы тела
 - частота дыхания и минутный объём вентиляции – минимально необходимые, для поддержания P_aCO_2 на уровне 30-40 мм рт.ст.
 - скорость пикового инспираторного потока – в диапазоне от 30-40 до 70-80 л/мин
 - профиль инспираторного потока – нисходящий (рампообразный)
 - фракция кислорода в дыхательной смеси – минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови и транспорта кислорода к тканям
 - выбор ПДКВ – в соответствии с концепцией «оптимального ПДКВ», при котором транспорт кислорода к тканям максимальный
 - выбор ауто-ПДКВ – избегать появления высокого ауто-ПДКВ – не более 50% от величины общего ПДКВ
 - продолжительность инспираторной паузы (ИП) – не более 30% от продолжительности дыхательного цикла

- отношение вдох/выдох – не инвертировать отношение вдох/выдох более 1,5:1
- синхронизация больного с респиратором осуществлялась с использованием седативной терапии и миорелаксантов для достижения тотальной миоплегии у пациентов с ОРДС, требующим высоких значений ПДКВ для достижения оптимальной оксигенации, в минимально возможных дозировках, с последующим, максимально рано возможным, отказом от их введения
 - нутритивная поддержка с максимально ранних сроков и оценкой уровня катаболизма; энтеральное питание осуществлялось через назогастральный или назоинтестинальный зонды при отсутствии хирургических противопоказаний; парентеральное питание - при наличии противопоказаний к энтеральному питанию [28, 31]
 - контроль гликемии и поддержание уровня глюкозы крови на уровне от 4,4- 8,3 ммоль/л с коррекцией внутривенным введением инсулина
 - применение Н-2-блокаторов или ингибиторов протонной помпы для лечения и профилактики желудочно-кишечных кровотечений
 - заместительная почечная терапия по показаниям (гемодиализ, продленная вено-венозная фильтрация)
 - профилактика тромбоза глубоких вен голени (эластическая компрессия, назначения гепарина или низкомолекулярных гепаринов).

2.2. Исследование параметров биомеханики дыхания

Регистрация параметров механики дыхания и фракции вдыхаемого кислорода производилась с помощью датчика потока EZ-Flow фирмы Cardio Pulmonary Technologies, Inc, аппарата высокочастотной вентиляции легких JV-100 Zisline, а также с помощью аппаратно-программного комплекса Regis-

trator (монитор параметров дыхания) фирмы Тритон Электроникс. Регистрировались значения статического комплайенса, внешнего ПДКВ и ауто ПДКВ.

2.3. Исследование параметров газового состава крови и кислотно-основного состояния

Исследование проводилось электродселективным методом на аппарате “Rapid Lab 348” (фирма Bayer) до проведения теста с ВЧС ИВЛ, через час вентиляции методом ВЧС ИВЛ. Кровь набиралась в гепаринизированный капилляр из лучевой артерии и подключичной вены. Показатели - pH_{art} , BE_{art} , P_aCO_2 , P_aO_2 , S_aO_2 , HCO_3^- , p_vO_2 , S_vO_2 , исследовались сразу же после забора крови.

2.4. Методика проведения теста с высокочастотной струйной искусственной вентиляцией легких

Разработанный нами протокол исследования включал в себя обследование пациентов в момент поступления в ОРИТ с позиции интегральных шкал оценки тяжести состояния и органной дисфункции (APACHE-II и SOFA), а также суммарной терапевтической нагрузки за первые сутки пребывания в ОРИТ (TISS). Диагноз СОЛП выставлялся согласно критериям Специальной Американо-Европейской Согласительной Конференции по ОРДС[120], а тяжесть лёгочного повреждения определялась по унифицированной шкале LIS [47].

После установления диагноза СОЛП, пациенту проводился тест с ВЧС ИВЛ, протокол которого выглядит следующим образом.

До начала тестирования, у пациента, получающего респираторную поддержку в режиме вентиляции, контролируемой по давлению, регистриро-

вались параметры биомеханики дыхания и газообмена - p_aO_2 , p_vO_2 , статический комплайнс, ПДКВ, аутоПДКВ, индекс оксигенации, P_aCO_2 , SaO_2 , SvO_2 , pH_{art} , BE_{art} .

После регистрации этих параметров в течение 60 минут пациент получал респираторную поддержку методом ВЧС ИВЛ с исходными расчетными параметрами для нормовентиляции (частота дыхательных циклов 100 в минуту, минутная вентиляция = $2 \cdot (\text{вес тела}/10 + 1)$, соотношение вдох: выдох 1:2) с постоянным мониторингом оксиметрии, капнометрии, электрокардиографии, а также параметров периферической гемодинамики и среднего давления в дыхательных путях.

Через 60 минут проведения ВЧС ИВЛ регистрировались следующие показатели: p_aO_2 , p_vO_2 , статический комплайнс, ПДКВ, аутоПДКВ, индекс оксигенации, P_aCO_2 , SaO_2 , SvO_2 , pH_{art} , BE_{art} .

Дальнейшая респираторная поддержка вновь проводилась в режиме вентиляции, контролируемой по давлению.

Исследуемая группа дважды была поделена на 2 подгруппы: первое разделение осуществлялось по степени тяжести легочного повреждения: СОЛП и ОРДС, повторно пациенты были поделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия ответа на проведенную ВЧС ИВЛ. За наличие ответа было принято повышение артериальной оксигенации на 10 и более мм рт.ст. Подгруппы сравнивались по нозологическим формам, возрасту, антропометрическим показателям, причинам продленной ИВЛ, тяжести состояния, органной дисфункции, степени выраженности церебральной недостаточности, тяжести СОЛП/ОРДС, суммарной терапевтической нагрузке, параметрам механики дыхания, газообмена, длительности ИВЛ, длительности пребывания в ОРИТ, стационаре.

2.5. Статистические методы

Статистический анализ данных проведен согласно общепринятым методам [133] с использованием лицензионной программы Stata 11.2 (StatCorp, США).

Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения (по гистограмме и графику нормальности) с последующим использованием критериев Шапиро-Уилка и Д'Агостино. Параметрические количественные признаки описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения (в скобках). Непараметрические количественные признаки и признаки с малым количеством наблюдений ($n < 30$) приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках). Для бинарных признаков приведены абсолютное количество и (в скобках) доля с 95%-ым доверительным интервалом (ДИ) для доли.

Сравнение количественных признаков между группами, учитывая небольшое число наблюдений в каждой группе (менее 30 наблюдений), выполнено с помощью критерия Фишера-Питмана. Сравнительный анализ связанных (принадлежащих одному и тому же наблюдению) количественных признаков выполнен с помощью парного критерия Стьюдента (при нормальном распределении признака) либо критерием Уилкоксона (при ненормальном распределении признака), для малых выборок использовался парный критерий Фишера-Питмана. Сравнения качественных признаков проводились точным критерием Фишера-Фримена-Холтера.

Для оценки прогностической ценности параметров строилась характеристическая кривая (ROC). Площадь под ROC (AUC) представлена в виде её значения, границ ДИ и вероятности отличия AUC от площади под диагональной линией. Значение на ROC с наибольшей суммой чувствительности и

специфичности определялось как точка разделения параметра. Для точки разделения приведены значения чувствительности, специфичности и отношение шансов с ДИ. Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. При визуальной оценке ROC-кривых расположение их относительно друг друга указывает на их сравнительную эффективность. Кривая, расположенная выше и левее, свидетельствует о большей предсказательной способности модели. Визуальное сравнение кривых ROC не всегда позволяет выявить наиболее эффективную модель. Своеобразным методом сравнения ROC-кривых является оценка площади под кривыми. Теоретически она изменяется от 0 до 1.0, но, поскольку модель всегда характеризуется кривой, расположенной выше положительной диагонали, то обычно говорят об изменениях от 0.5 ("бесполезный" классификатор) до 1.0 ("идеальная" модель). Численный показатель площади под кривой называется AUC (Area Under Curve) (таблица 2.5.1).

Модель с высокой чувствительностью часто дает истинный результат при наличии положительного исхода (обнаруживает положительные примеры). Наоборот, модель с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода (обнаруживает отрицательные примеры).

Таблица 2.5.1 – Оценка качества модели при ROC -анализе

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее

0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Доверительный интервал (confidence interval) для некоторой величины - это диапазон вокруг значения величины, в котором находится истинное значение этой величины (с определенным уровнем доверия).

Отношение шансов (odds ratio) – это отношение шансов для первой группы объектов к отношению шансов для второй группы объектов.

Интерпретация значения величины.

- 1) Если отношение шансов =1, то шанс для первой группы равен шансу для второй группы
- 2) Если отношение шансов >1, то шанс для первой группы больше шанса для второй группы
- 3) Если отношение шансов <1, то шанс для первой группы меньше шанса для второй группы

Многофакторный анализ проводился с помощью пошаговой бинарной логистической регрессии. Логистическая регрессия – это разновидность множественной регрессии, общее назначение которой состоит в анализе связи между несколькими независимыми переменными (называемыми также регрессорами или предикторами) и зависимой переменной. Бинарная логистическая регрессия, как следует из названия, применяется в случае, когда зависимая переменная является бинарной (т.е. может принимать только два значения). Иными словами, с помощью логистической регрессии можно оценивать вероятность того, что событие наступит для конкретного испытуемого. Независимые переменные вводились и исключались из анализа на основе критерия отношения правдоподобия ($p < 0.05$ для включения и $p > 0.1$ для ис-

ключения переменной). Для каждой переменной вычислялись коэффициенты уравнения регрессии и отношение шансов с ДИ.

Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0.05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

ГЛАВА 3

Биомеханика дыхания и альвеолярная вентиляция в условиях вентиляции, контролируемой по давлению и высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких

3.1. Сравнительный анализ параметров биомеханики дыхания, кислотно – основного состояния, интегральной оценки тяжести состояния при синдроме острого легочного повреждения и респираторном дистресс синдроме

Нами были изучены параметры биомеханики дыхания, газового состава и кислотно-основного состояния у 47 пациентов, получающих интенсивную терапию, включающую респираторную поддержку, у которых на каком-либо этапе лечения был диагностирован синдром острого легочного повреждения или респираторный дистресс синдром. В сравнительный анализ нами также были включены возраст исследуемых пациентов и интегральная оценка степени тяжести на момент поступления и в день проведения теста с высокочастотной вентиляцией легких по шкалам APACHE II, SOFA, Murray, Glasgow. Приведенные параметры были сравнены у пациентов с синдромом острого легочного повреждения и респираторным дистресс синдромом как в условиях вентиляции, контролируемой по давлению, так и в условиях высокочастотной вентиляции легких. Сравнительный анализ этих параметров представлен в таблицах 3.1.1, 3.1.2.

Таблица 3.1.1 - Параметры биомеханики дыхания, кислотно-основного состояния, газового состава у пациентов с синдромом острого легочного повреждения и респираторным дистресс синдромом при различных вариантах ИВЛ

Параметр	режим ИВЛ	n	СОЛП	n	ОРДС	p
P _a O ₂ , мм рт.ст.	PCV	25	123,0 (113,0–134,5)	22	80,8 (70,3–95,1)	<0,001
	ВЧС	25	145,0 (120,0–168,6)	22	91,9 (69,0–113,4)	<0,001
P _v O ₂ , мм рт.ст.	PCV	20	48,0 (43,2–59,7)	14	49,8 (43,2–59,3)	0,812
	ВЧС	18	49,1 (39,9–52,0)	14	45,2 (35,0–59,3)	0,853
P _a CO ₂ , мм рт.ст.	PCV	25	24,9 (20,7–30,4)	22	36,6 (28,4–48,4)	0,001
	ВЧС	24	36,0 (22,6–41,5)	22	36,2 (27,8–46,3)	0,350
P _a O ₂ /FiO ₂	PCV	25	270 (252–282)	22	155 (140–185)	<0,001
	ВЧС	25	256 (215–320)	22	143 (124–231)	0,001
S _a O ₂ , %	PCV	19	97,9 (97,0–98,8)	14	95,7 (92,3–96,2)	<0,001
	ВЧС	12	99,2 (97,8–99,5)	13	96,0 (94,1–98,8)	0,009
S _v O ₂ , %	PCV	13	82,5 (75,4–84,6)	12	73,8 (59,7–83,1)	0,227
	ВЧС	11	77,4 (76,7–82,7)	12	77,0 (68,1–86,4)	0,464
pH _{art}	PCV	21	7,43 (7,38–7,50)	19	7,38 (7,32–7,43)	0,049
	ВЧС	20	7,41 (7,28–7,51)	20	7,41 (7,35–7,48)	0,894
BE _{art}	PCV	21	-4,7 (-5,7; -2,6)	19	-2,7 (-7,2; 2,5)	0,849
	ВЧС	20	-3,9 (-7,6; -2,1)	20	-2,8 (-6,1; 1,9)	0,076
Статический-комплајнс, мл/мм вод.ст.	PCV	22	40 (36–51)	20	39 (33–44)	0,547
	ВЧС	20	21 (11–43)	20	25 (15–41)	0,620
аутоПДКВ, см вод.ст.	PCV	24	0 (0–1)	20	0 (0–1)	0,819
	ВЧС	25	0 (0–4)	22	4 (1–8)	0,011
ПДКВ, см вод.ст.	PCV	25	10 (8–10)	22	12 (10–12)	0,011
	ВЧС	17	2 (1–10)	17	4 (1–6)	0,655

Таблица 3.1.2 - Интегральная оценка тяжести состояния пациентов с синдромом острого легочного повреждения и респираторным дистресс синдромом

Параметр	n	СОЛП	n	ОРДС	p
APACHE II, баллы	25	12 (11–17) ¹	22	11 (9–15) ¹	0,766
	25	13 (10–17) ²	22	15 (12–18) ²	0,187
SOFA, баллы	25	4 (3–6) ¹	22	4 (3–5) ¹	0,893
	25	5 (4–8) ²	22	8 (4–10) ²	0,103
Murray, баллы	25	0,5 (0,0–0,75) ¹	22	0,5 (0,0–1,5) ¹	0,168
	25	1,7 (1,5–2,0) ²	22	2,5 (2,0–2,75) ²	<0,001
Glasgow, баллы	20	14 (13–15) ¹	19	14 (13–15) ¹	0,892
	25	3 (3–10) ²	22	3 (3–10) ²	0,756
Возраст, годы	25	61 (48–69)	22	53 (48–61)	0,107

Примечание. ¹ – данные, полученные в день поступления в ОРИТ, ² – данные, полученные в день проведения теста с ВЧС ИВЛ

Показатели тяжести состояния, тяжести легочного повреждения и газового состава крови достоверно хуже при ОРДС, чем при СОЛП, что подтверждает общеизвестные данные.

Использование различных вариантов респираторной поддержки в общей популяции исследуемых пациентов не показало преимуществ одной из методик в группе с СОЛП в сравнении с группой ОРДС.

Отсутствуют также различия между реакцией на проведение ВЧС ИВЛ между группами СОЛП либо ОРДС (данные отражены в таблице 3.1.3).

Таблица 3.1.3 - Соотношение наличия либо отсутствия ответа на проведение высокочастотной струйной вентиляции легких при синдроме острого легочного повреждения и респираторном дистресс синдроме

Тяжесть повреждения	Ответа нет	Ответ есть
СОПЛ	9 (47,4%)	16 (57,1%)
ОРДС	10 (52,6%)	12 (42,9%)

Различий нет, $p=0,562$.

3.2. Изменение биомеханических свойств легких в условиях высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких при синдроме острого легочного повреждения и респираторном дистресс синдроме

Нами было проведено сравнение параметров биомеханики дыхания и газового состава крови в условиях вентиляции, контролируемой по давлению и высокочастотной вентиляции легких в общей группе исследуемых пациентов, а также отдельно для пациентов с синдромом острого легочного повреждения и респираторным дистресс синдромом. Закономерности, которые удалось выявить при сравнении, представлены в таблицах 3.2.1 – 3.2.3.

Таблица 3.2.1 - Сравнение вентиляции, контролируемой по давлению и высокочастотной струйной вентиляции легких в общей исследуемой группе пациентов

Параметр	n	PCV	ВЧС ИВЛ	P
p_aO_2 , мм рт.ст.	47	105,5 (30,6)	125,7 (46,8)	0,006
p_vO_2 , мм рт.ст.	32	50,3 (12,6)	47,6 (13,7)	0,663
p_aCO_2 , мм рт.ст.	46	31,0 (10,9)	34,5 (13,0)	0,117
P_aO_2/FiO_2	47	230 (161–277)	216 (141–318)	0,525
S_aO_2 , %	25	97,0 (96,0–98,0)	98,0 (95,8–99,5)	0,050
S_vO_2 , %	23	78,3 (69,3–84,2)	77,4 (72,8–84,6)	0,176
pH_{art}	40	7,40 (0,08)	7,40 (0,13)	0,737
BE_{art}	40	-3,4 (4,6)	-3,9 (5,3)	0,515
Статический комплайнс, мл/мм вод.ст.	40	39 (35–47)	23 (12–42)	0,001
АутоПДКВ, см вод.ст.	44	0 (0–1)	1 (0–5)	0,016
ПДКВ, см вод.ст.	34	10 (8–12)	4 (1–9)	0,007

При ВЧС ИВЛ достоверно выше напряжение кислорода и сатурация гемоглобина в артериальной крови, величина ауто ПДКВ; достоверно меньше статический комплайнс и ПДКВ.

В условиях ВЧС ИВЛ появление ауто ПДКВ является следствием незавершенного выдоха и накопленного альвеолярного объема, и величина его тем больше, чем выше частота вентиляции и величина накопленного альвеолярного объема газа. Феномен ауто ПДКВ является фактором, обеспечивающим продвижение в невентилируемые или недостаточно вентилируемые альвеолы газовой смеси независимо от фаз дыхательного цикла. Феномен незавершенного выдоха и наличие ауто ПДКВ являются основным механизмом в перераспределении (перетекании) газа из вентилируемых альвеол в спавшие-

ся (невентилируемые) альвеолы с высокой постоянной времени. В результате этого в течение очень короткого времени от начала ВЧС ИВЛ подавляющее число альвеол после завершения выдоха оказываются заполненными газовой смесью, что неизбежно приводит к "расходуванию" эластических свойств легких и грудной клетки и, следовательно, к снижению комплайенса.

Существование этого феномена заставляет изменить взгляд на физиологическую сущность комплайенса при ВЧС ИВЛ. Снижение комплайенса при вентиляции, контролируемой по давлению, является признаком "жесткости" легких (повышением числа неентилируемых альвеол), а снижение комплайенса при ВЧС ИВЛ свидетельствует о повышении воздушности альвеол (снижение числа неентилируемых альвеол). Следовательно, снижение комплайенса при ВЧС ИВЛ следует оценивать как положительное явление, свидетельствующее об улучшении внутрилегочного распределения газов. Данный феномен подробно описан в ситуации, когда отсутствуют диагностические признаки повреждения альвеоло-капиллярной мембраны, то есть СОЛП/ОРДС [8]. Результаты нашего исследования, свидетельствуют о том, что аналогичные изменения параметров биомеханики дыхания имеют место и при СОЛП.

В таблицах 3.2.2, 3.2.3, где приведено сравнение параметров биомеханики дыхания и газообмена в отдельности для пациентов с СОЛП и ОРДС, отмечаются сходные изменения в условиях высокочастотной вентиляции легких, выражающиеся в повышении ауто ПДКВ, снижении статического комплайенса и внешнего ПДКВ.

Таблица 3.2.2 - Сравнение вентиляции, контролируемой по давлению и высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких у пациентов с синдромом острого легочного повреждения

Параметр	n	PCV	ВЧС ИВЛ	p
p_aO_2 , мм рт.ст.	25	123,0 (113,0–134,5)	145,0 (120,0–168,6)	0,013
p_vO_2 , мм рт.ст.	18	48,0 (43,2–59,7)	49,1 (39,9–52,0)	0,798
p_aCO_2 , мм рт.ст.	24	24,9 (20,7–30,4)	36,0 (22,6–41,5)	0,040
P_aO_2/FiO_2	25	270 (252–282)	256 (215–320)	0,595
S_aO_2 , %	12	97,9 (97,0–98,8)	99,2 (97,8–99,5)	0,111
S_vO_2 , %	11	82,5 (75,4–84,6)	77,4 (76,7–82,7)	0,824
pH_{art}	20	7,43 (7,38–7,50)	7,41 (7,28–7,51)	0,464
BE_{art}	20	-4,7 (-5,7; -2,6)	-3,9 (-7,6; -2,1)	0,149
Статический комплайнс, мл/мм вод.ст.	20	40 (36–51)	21 (11–43)	0,001
АутоПДКВ, см вод.ст.	24	0 (0–1)	0 (0–4)	0,116
ПДКВ, см вод.ст.	17	10 (8–10)	2 (1–10)	0,289

Отсутствие статистически значимых различий по ауто ПДКВ и ПДКВ в группе пациентов с синдромом острого легочного повреждения, возможно, связаны с малым количеством наблюдений. Тем не менее, тенденция наметилась и в том и в другом случае, а у пациентов с ОРДС эти различия статистически значимы. Также статистически значимым является снижение статического комплайенса как в группе пациентов с СОЛП, так и в группе с ОРДС. Объяснение феномена повышения ауто ПДКВ и снижения статического комплайенса в условиях ВЧС ИВЛ приведено в комментариях к таблице 3.2.1, а схожесть выявленных различий может свидетельствовать об однородных изменениях биомеханических свойств легких в условиях ВЧС ИВЛ при любой степени тяжести повреждения альвеолокапиллярной мембраны.

Таблица 3.2.3 - Сравнение вентиляции, контролируемой по давлению и высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких у пациентов с острым респираторным дистресс синдромом

Параметр	n	PCV	ВЧС ИВЛ	p
p_aO_2 , мм рт.ст.	22	80,8 (70,3–95,1)	91,9 (69,0–113,4)	0,189
p_vO_2 , мм рт.ст.	14	49,8 (43,2–59,3)	45,2 (35,0–59,3)	0,723
p_aCO_2 , мм рт.ст.	22	36,6 (28,4–48,4)	36,2 (27,8–46,3)	0,932
P_aO_2/FiO_2	22	155 (140–185)	143 (124–231)	0,187
S_aO_2 , %	13	95,7 (92,3–96,2)	96,0 (94,1–98,8)	0,180
S_vO_2 , %	12	73,8 (59,7–83,1)	77,0 (68,1–86,4)	0,150
pH_{art}	19	7,38 (7,32–7,43)	7,41 (7,35–7,48)	0,146
BE_{art}	19	-2,7 (-7,2; 2,5)	-2,8 (-6,1; 1,9)	0,225
Статический комплаинс, мл/мм вод.ст.	20	39 (33–44)	25 (15–41)	0,006
АутоПДКВ, см вод.ст.	20	0 (0–1)	4 (1–8)	0,002
ПДКВ, см вод.ст.	17	12 (10–12)	4 (1–6)	0,009

Таким образом, повышение артериальной оксигенации у пациентов с СОЛП/ОРДС в условиях ВЧС ИВЛ, обусловлено не только низкими уровнями пикового и среднего давления в дыхательных путях, приводящими к снижению транспульмонального давления и улучшению легочного кровотока, т.е. перфузии, но также и увеличением альвеолярной вентиляции. Факторами, подтверждающими улучшение альвеолярной вентиляции, являются повышение аутоПДКВ, свидетельствующее о перераспределении газа между вентилируемыми и невентилируемыми альвеолами, заполнением газом невентилируемых альвеол, и, как следствие этого, снижением статического комплаинса, которое говорит об уменьшении количества невентилируемых альвеол.

3.3. Факторы, не позволяющие повысить артериальную оксигенацию при проведении высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких

Причина, по которой, на наш взгляд, в ряде случаев отсутствует положительный ответ на проведение ВЧС ИВЛ, отражена в таблицах 3.3.1, 3.3.2.

В группе пациентов, «ответивших» на проведение ВЧС ИВЛ повышением артериальной оксигенации более чем на 10 мм рт. ст. (положительный ответ на ВЧС ИВЛ), достоверно повышались парциальное давление кислорода в артериальной крови, индекс оксигенации и насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом, ниже были величины статического комплайенса, и выше ауто ПДКВ.

В группе пациентов без положительного ответа на проведение ВЧС ИВЛ (т.е. когда после проведения часового сеанса ВЧС ИВЛ артериальная оксигенация не повысилась более чем на 10 мм рт.ст. или понизилась) достоверно снижалось парциальное давление кислорода в артериальной крови и индекс оксигенации, ниже были величины статического комплайенса и ПДКВ, и выше ауто ПДКВ.

Таблица 3.3.1 - Сравнение вентиляции, контролируемой по давлению и высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких в группе пациентов с положительным ответом на проведение высокочастотной струйной вентиляции легких

Параметр	n	PCV	ВЧС ИВЛ	p
p_aO_2 , мм рт.ст.	28	103,3 (75,2–116,8)	154,6 (118,7–176,7)	<0,001
p_vO_2 , мм рт.ст.	19	48,0 (43,3–57,8)	48,5 (39,4–52,0)	0,665
p_aCO_2 , мм рт.ст.	28	30,7 (22,1–39,9)	35,2 (24,8–44,0)	0,373
P_aO_2/FiO_2	28	234 (181–280)	273 (180–345)	0,007
S_aO_2 , %	15	97,0 (94,2–98,0)	99,3 (98,0–99,5)	<0,001
S_vO_2 , %	13	78,3 (69,3–83,2)	80,0 (73,0–84,6)	0,173
pH_{art}	25	7,41 (7,38–7,49)	7,43 (7,35–7,50)	0,843
BE_{art}	25	-2,6 (-4,9; 1,4)	-2,8 (-5,7; 0,4)	0,634
Статический комплайнс, мл/мм вод.ст.	23	41 (39–51)	26 (19–48)	0,010
АутоПДКВ, см вод.ст.	27	0 (0–1)	0 (0–6)	0,018
ПДКВ, см вод.ст.	19	10 (8–12)	5 (1–10)	0,548

Как видно из таблиц 3.3.1, 3.3.2, кроме достоверных различий ауто ПДКВ и статистического комплайенса в условиях ВЧС ИВЛ, которые объясняются особенностями биомеханических свойств легких в ее условиях, подробно описанными в комментариях к таблице 3.2.1, в случае отсутствия ответа на ВЧС ИВЛ имеются достоверно более низкие величины внешнего ПДКВ.

Таблица 3.3.2 – Сравнение вентиляции, контролируемой по давлению и высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких в группе пациентов без положительного ответа на проведение высокочастотной струйной вентиляции легких

Параметр	n	PCV	ВЧС ИВЛ	p
p_aO_2 , мм рт.ст.	19	123,0 (91,2–141,0)	91,5 (69,0–114,0)	<0,001
p_vO_2 , мм рт.ст.	13	49,8 (42,9–60,8)	46,8 (39,7–58,1)	0,869
p_aCO_2 , мм рт.ст.	18	26,4 (20,6–35,8)	36,8 (21,5–42,6)	0,195
P_aO_2/FiO_2	19	200 (140–270)	181 (132–221)	0,027
S_aO_2 , %	10	97,2 (96,0–98,7)	95,9 (94,2–97,0)	0,215
S_vO_2 , %	10	78,3 (54,3–86,0)	77,3 (72,8–83,1)	0,787
pH_{art}	15	7,38 (7,33–7,44)	7,38 (7,26–7,49)	0,811
BE_{art}	15	-5,3 (-7,2; -1,1)	-6,1 (-7,8; -2,6)	0,715
Статический комплайнс, мл/мм вод.ст.	17	39 (34–45)	16 (10–27)	<0,001
АутоПДКВ, см вод.ст.	17	0 (0–1)	4 (0–5)	0,015
ПДКВ, см вод.ст.	15	10 (10–12)	2 (1–9)	0,001

Суть ПДКВ заключается в том, что в конце выдоха давление в дыхательных путях не снижается до нулевого уровня, а остается выше атмосферного на определенную, установленную, величину. ПДКВ достигается электронным управлением механизмов экспираторного клапана. Не препятствуя началу выдоха, в последующем на определенном этапе выдоха эти механизмы в определенной степени перекрывают клапан и создают тем самым дополнительное давление в конце выдоха. При рестриктивной патологии легких (в частности, при СОЛП/ОРДС), когда постоянно имеется тенденция к коллапсу альвеол вследствие ухудшения растяжимости легких и инактивации сурфактанта, а ухудшение вентиляционно-перфузионных соотношений

приводит к шунтированию неоксигенированной крови, ПДКВ приобретает особое значение. Во время принудительного вдоха ИВЛ альвеолы открываются, и происходит газообмен. Во время выдоха при снижении давления в дыхательных путях до давления закрытия альвеол в пораженной части легких происходит коллапс альвеол, что вызывает выраженное снижение ФОЕ легких. Для предотвращения коллапса альвеол величина ПДКВ должна быть больше давления закрытия альвеол. ПДКВ снижает экспираторное сопротивление мелких дыхательных путей. Это происходит за счет того, что при адекватном уровне ПДКВ существенно увеличивается объем легких. Чем больше объем легких, особенно, ФОЕ, тем больше радиальные силы, за счет которых поддерживается просвет мелких бронхов, не имеющих хрящевой основы, что предупреждает раннее экспираторное закрытие дыхательных путей.

В условиях ВЧС ИВЛ эффект ПДКВ не может быть реализован, и влияние на альвеолярную вентиляцию может быть достигнуто только повышением аутоПДКВ, что в ряде случаев является недостаточным для ее улучшения.

При сравнении подгрупп с ответом и без ответа на ВЧС ИВЛ различий по ПДКВ при вентиляции, контролируемой по давлению, не было (ПДКВ у пациентов с ответом на ВЧС ИВЛ - 10 (8-12) см вод ст., а у пациентов без ответа на ВЧС ИВЛ 10 (10-12) см вод ст., $p = 0,058$), что, возможно, связано с малым количеством исследований. Отмечаются изменения при проведении высокочастотной вентиляции легких: в группе без ответа при высокочастотной вентиляции ПДКВ было меньше, чем в группе с ответом (2 (1-9) против 5 (1-10) см вод ст.), но различия не достигли статистической значимости ($p = 0,130$). Эти данные представлены в таблице 4.1.4.

ГЛАВА 4

Комплексная сравнительная оценка пациентов в условиях проведения высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких

4.1. Факторы, влияющие на наличие или отсутствие положительного ответа на проведение высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких

Общая группа пациентов (47 человек), включенных в исследование, была разделена на подгруппы, с точки зрения наличия и отсутствия ответа на проведение ВЧС ИВЛ.

Нами проанализирован ряд факторов (нозологическая форма, приведшая к возникновению СОЛП, легочные, либо внелегочные причины СОЛП, ведущий синдром, явившийся причиной начала и пролонгации искусственной вентиляции легких), которые, по нашему мнению, могли бы повлиять на наличие либо отсутствие ответа при проведении ВЧС ИВЛ. Данные представлены в таблицах 4.1.1- 4.1.3.

Таблица 4.1.1 – Распределение пациентов в зависимости от наличия либо отсутствия положительного ответа на высокочастотную струйную вентиляцию легких по нозологическим формам, согласно МКБ - 10

Диагноз по МКБ 10	Без ответа n=19	С ответом n=28
Рак ободочной кишки, осложненный толстокишечной непроходимостью	0 (0,0%)	2 (9,1%)
Менингит бактериальный	1 (4,0%)	0 (0,0%)
Аспирационная пневмония	1 (4,0%)	1 (4,5%)
Внебольничная пневмония	0 (0,0%)	2 (9,1%)
Язвенная болезнь, хроническая язва желудка, осложненная кровотечением	1 (4,0%)	2 (9,1%)
Острый аппендицит, осложненный перфорацией. Диффузный серозно-фибринозный перитонит	2 (8,0%)	0 (0,0%)
Спаечная тонкокишечная непроходимость	0 (0,0%)	2 (9,1%)
Дивертикулез толстой кишки, осложненный перфорацией. Диффузный серозно-фибринозный перитонит	1 (4,0%)	1 (4,5%)
ЖКБ. Гнойный холангит. Механическая желтуха	1 (4,0%)	1 (4,5%)
Острый деструктивный панкреатит	10 (4,0.0%)	15 (68,2%)
Эклампсия	1 (4,0%)	0 (0,0%)
Отравление алкоголем тяжелой степени	1 (4,0%)	2 (9,0%)

Различий нет, $p=0,667$.

То есть, исходя из нозологической формы, нельзя предполагать наличие либо отсутствие положительного ответа на проведение ВЧС ИВЛ в рамках интенсивной респираторной терапии.

Таблица 4.1.2 – Наличие или отсутствие ответа на высокочастотную струйную вентиляцию легких в зависимости от легочных и внелегочных причин повреждения

Наличие или отсутствие ответа	Внелегочные причины СОЛП	Легочные причины СОЛП
Ответа нет	18 (42%)	1 (25%)
Ответ есть	25 (58%)	3 (75%)

Различий не выявлено, $p=0,638$.

Таким образом, наличие прямых либо непрямых повреждающих факторов, не может предопределить наличие или отсутствие ответа на ВЧС ИВЛ.

Таблица 4.1.3 - Наличие или отсутствие ответа на высокочастотную струйную вентиляцию легких в зависимости от ведущего синдрома, приведшего к необходимости продленной искусственной вентиляции легких

Ведущий синдром	Без ответа n=19	С ответом n=28
Церебральная недостаточность	2 (8%)	1 (5%)
Дыхательная недостаточность	1 (4%)	2 (9%)
Геморрагический шок	2 (8%)	3 (14%)
Гиповолемия	0 (0%)	1 (5%)
Синдром полиорганной недостаточности	6 (24%)	7 (32%)
Септический шок	0 (0%)	1 (5%)
Сочетание церебральной и дыхательной недостаточности	8 (32%)	13 (59%)

Различий нет, $p=0,963$.

Следовательно, ни один из синдромов, явившийся причиной для проведения продленной искусственной вентиляции легких, не может служить предиктором положительного либо отрицательного влияния на проведение ВЧС ИВЛ.

Далее нами была проведена комплексная сравнительная оценка подгрупп пациентов с ответом либо без ответа на ВЧС ИВЛ, учитывающая показатели газового состава, КОС, биомеханических свойств легких, в условиях традиционной и высокочастотной вентиляции легких, а также возраст, индекс массы тела, интегральную оценку тяжести по шкалам APACHE II, SOFA, Murray, Glasgow на момент поступления в ОРИТ и на день проведе-

ния теста с ВЧС ИВЛ, и суммарную терапевтическую нагрузку за первые сутки. Данные представлены в таблицах 4.1.4 – 4.1.5.

Таблица 4.1.4 – Сравнительная оценка параметров газового состава, кислотно–основного состояния в условиях вентиляции, контролируемой по давлению и высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких для пациентов с различным ответом на проведение струйной высокочастотной искусственной вентиляции легких

Параметр	Режим ИВЛ	n	Без ответа	n	С ответом	P
P _a O ₂ , мм рт.ст.	PCV	19	123,0 (91,2–141,0)	28	103,3 (75,2–116,8)	0,103
	ВЧС	19	91,5 (69,0–114,0)	28	154,6 (118,7–176,7)	<0,001
P _v O ₂ , мм рт.ст.	PCV	14	49,8 (42,9–60,8)	20	48,0 (43,3–57,8)	0,842
	ВЧС	13	46,8 (39,7–58,1)	19	48,5 (39,4–52,0)	0,822
P _a CO ₂ , мм рт.ст.	PCV	19	26,4 (20,6–35,8)	28	30,7 (22,1–39,9)	0,316
	ВЧС	18	36,8 (21,5–42,6)	28	35,2 (24,8–44,0)	0,965
S _a O ₂ , %	PCV	13	97,2 (96,0–98,7)	20	97,0 (94,2–98,0)	0,274
	ВЧС	10	95,9 (94,2–97,0)	15	99,3 (98,0–99,5)	0,010
S _v O ₂ , %	PCV	11	78,3 (54,3–86,0)	14	78,3 (69,3–83,2)	0,891
	ВЧС	10	77,3 (72,8–83,1)	13	80,0 (73,0–84,6)	0,523
P _a O ₂ /FiO ₂	PCV	19	200 (140–270)	28	234 (181–280)	0,452
	ВЧС	19	181 (132–221)	28	273 (180–345)	0,001
pH _{art}	PCV	15	7,38 (7,33–7,44)	25	7,41 (7,38–7,49)	0,233
	ВЧС	15	7,38 (7,26–7,49)	25	7,43 (7,35–7,50)	0,246
BE _{art}	PCV	15	-5,3 (-7,2; -1,1)	25	-2,6 (-4,9; 1,4)	0,080
	ВЧС	15	-6,1 (-7,8; -2,6)	25	-2,8 (-5,7; .4)	0,112
ПДКВ, см вод.ст.	PCV	19	10 (10–12)	28	10 (8–12)	0,058
	ВЧС	15	2 (1–9)	19	5 (1–10)	0,130

Продолжение табл. 4.1.4.

Статический комплайнс, мл/мм вод.ст.	PCV	18	39 (34–45)	24	41 (39–51)	0,394
	ВЧС	17	16 (10–27)	23	26 (19–48)	0,150
АутоПДКВ, см вод.ст.	PCV	17	0 (0–1)	27	0 (0–1)	1,000
	ВЧС	19	4 (0–5)	28	0 (0–6)	0,461

Таблица 4.1.5 – Сравнительная оценка антропометрических, показателей, интегральной оценки тяжести в условиях вентиляции, контролируемой по давлению и высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких

параметр	п	Без ответа	п	С ответом	р
APACHE II, баллы	19	15 (11–18) ¹	28	11 (9–13) ¹	0,017
	19	14 (12–18) ²	28	15 (10–17) ²	0,384
SOFA, баллы	19	5 (4–8) ¹	28	4 (3–5) ¹	0,044
	19	7 (4–10) ²	28	5 (4–9) ²	0,207
Murray, баллы	19	0,5 (0,0–1,75) ¹	28	0,5 (0,0–0,63) ¹	0,056
	19	2,0 (1,8–3,0) ²	28	2,0 (1,5–2,5) ²	0,055
Glasgow, баллы	17	14 (13–15) ¹	22	14 (13–15) ¹	0,662
	19	3 (3–10) ²	28	3 (3–11) ²	0,957
TISS, баллы	19	37 (34–44)	28	33 (31–38)	0,042
Возраст, годы	19	50 (48–61)	28	61 (53–69)	0,047
Вес, кг	19	85 (60–90)	28	75 (60–90)	0,282
ИМТ	19	30,5 (21,5–33,1)	28	26,5 (21,5–32,9)	0,841

Примечание. ¹ – данные, полученные в день поступления в ОРИТ, ² – данные, полученные в день проведения теста с ВЧС ИВЛ

Пациенты с ответом на ВЧС ИВЛ имели закономерно более высокие показатели оксигенации (парциальное давление кислорода в артериальной крови, индекс оксигенации, насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом), были достоверно старше по возрасту и легче по тяжести состояния (по шкалам APACHE II, SOFA, TISS) на день поступления в ОРИТ.

4.2. Прогностическая значимость антропометрических показателей, интегральной оценки тяжести для определения показаний включения в тест

Для оценки прогностической значимости выделенных параметров была использована методология ROC-анализа. Данные представлены в таблице 4.2.1.

Как следует из таблицы, площадь под кривой для многофакторного анализа достоверно больше, чем у любого другого критерия по отдельности, $p < 0,047$.

Графическое изображение площадей под ROC-кривыми для антропометрических данных, возраста, оценки тяжести по шкалам APACHE II, SOFA, TISS, а также многофакторного анализа изображены на рисунках 1 - 8.

Таблица 4.2.1 - ROC-анализ: прогностическая значимость антропометрических показателей, интегральной оценки тяжести для определения возможности включения в тест с высокочастотной струйной искусственной вентиляции легких

Показатель	AUC	p	Чувствительность и специфичность	Отношение шансов
Возраст от 53 лет и старше	0,672 (ДИ 0,529–0,809)	0,035	82,1% (ДИ 63,1%–93,9%) 52,6% (ДИ 28,9%–75,6%)	5,11 (1,22–21,47)
Вес < 81 кг	0,579 (ДИ 0,422–0,717)	0,372	67,9% (ДИ 47,6%–84,1%) 52,6% (ДИ 28,9%–75,6%)	2,35 (0,68–8,1)
ИМТ < 27.1	0,570 (ДИ 0,422–0,717)	0,424	67,9% (ДИ 47,6%–84,1%) 63,2% (ДИ 38,4%–83,7%)	3,62 (0,99–13,27)
APACHE II < 13 баллов	0,682 (ДИ 0,529–0,809)	0,026	67,9% (ДИ 47,6%–84,1%) 57,9% (ДИ 33,5%–79,7%)	2,90 (0,82–10,26)
SOFA < 6 баллов	0,676 (ДИ 0,529–0,809)	0,034	85,7% (ДИ 67,3%–96,0%) 42,1% (ДИ 20,3%–66,5%)	4,36 (0,99–19,29)
TISS < 34 баллов	0,702 (ДИ 0,551–0,827)	0,009	60,7% (ДИ 40,6%–78,5%) 78,9% (ДИ 54,4%–93,9%)	5,80 (1,33–25,21)
Многофакторный анализ	0,840 (ДИ 0,692–0,924)	<0,001	78,6% (ДИ 59,0%–91,7%) 68,4% (ДИ 43,4%–87,4%)	7,94 (1,75–36,15)

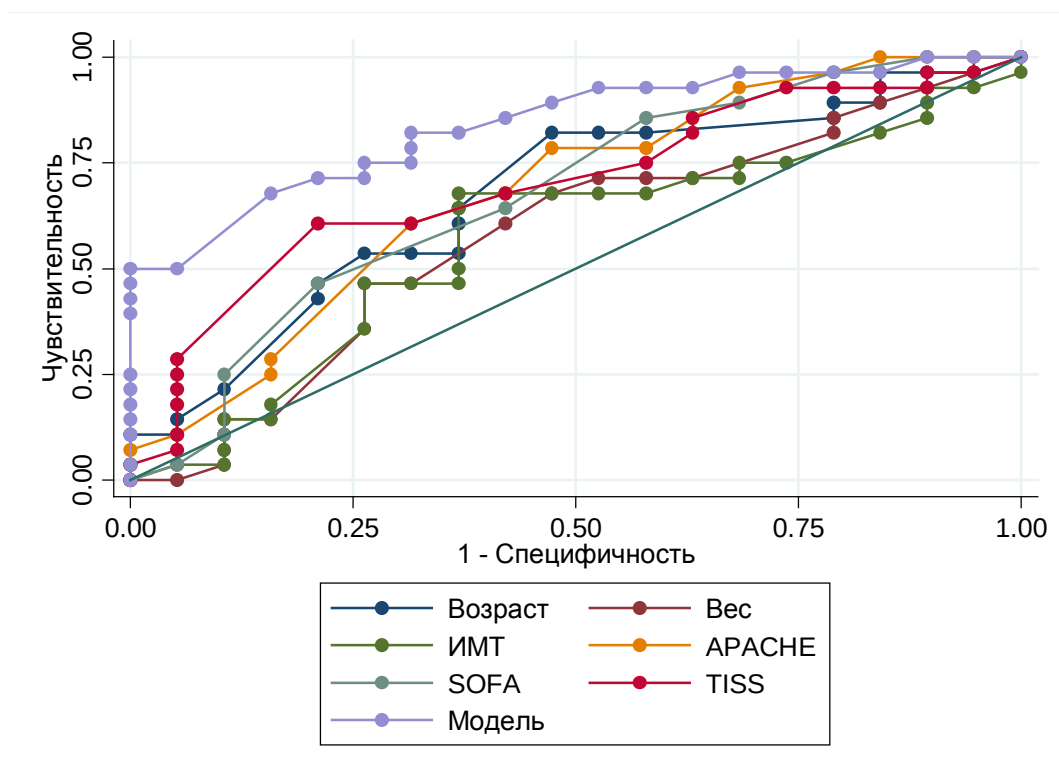


Рис. 1. Графическое изображение площадей под ROC-кривыми для возраста, индекса массы тела, веса, оценки по шкалам APACHE II, SOFA, TISS и совокупной модели.

Площадь под ROC-кривой для показателя возраста старше 53 лет составляет 0,672 (ДИ 0,529–0,809) – качество модели среднее, $p=0,035$ – данные достоверны. Чувствительность 82,1% (ДИ 63,1%–93,9%), специфичность 52,6% (ДИ 28,9%–75,6%), т.е. 82,1% пациентов старше 53 лет положительно ответят на ВЧС ИВЛ, а 52,6% пациентов моложе 53 лет не ответят на ВЧС ИВЛ. Отношение шансов 5,11 (1,22–21,47), т.е. у пациентов старше 53 лет вероятность положительного ответа на ВЧС ИВЛ более чем в 5 раз выше, чем у пациентов, возраст которых менее 53 лет (рис. 2).

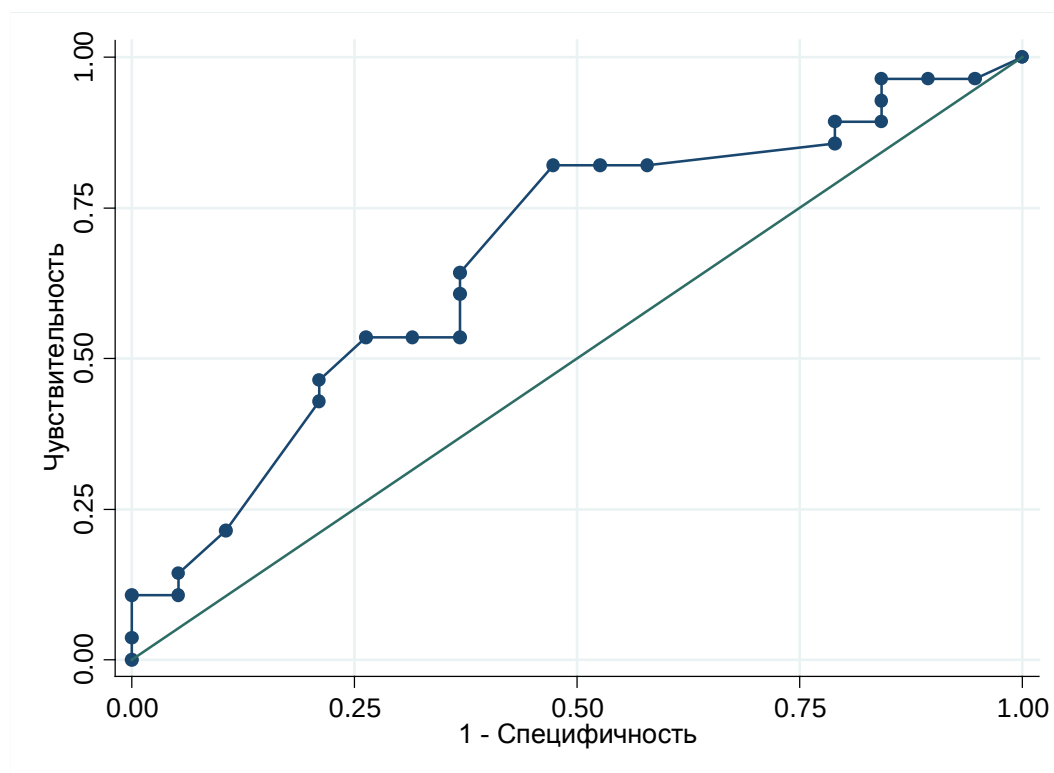


Рис. 2. Графическое изображение площади под ROC-кривой для показателя возраста старше 53 лет (AUC 0,672).

Площадь под ROC-кривой для показателя веса менее 81 кг составляет 0,579 (ДИ 0,422–0,717) – качество модели неудовлетворительное, $p=0,372$ – данные недостоверны. Следовательно, показатель веса тела менее 81 кг не является прогностически значимым (рис. 3). Аналогичная ситуация с показателем индекса массы тела менее 27,1 (площадь под ROC-кривой составляет 0,570 (ДИ 0,422–0,717) – качество модели неудовлетворительное, $p=0,424$ – данные недостоверны) (рис. 4).

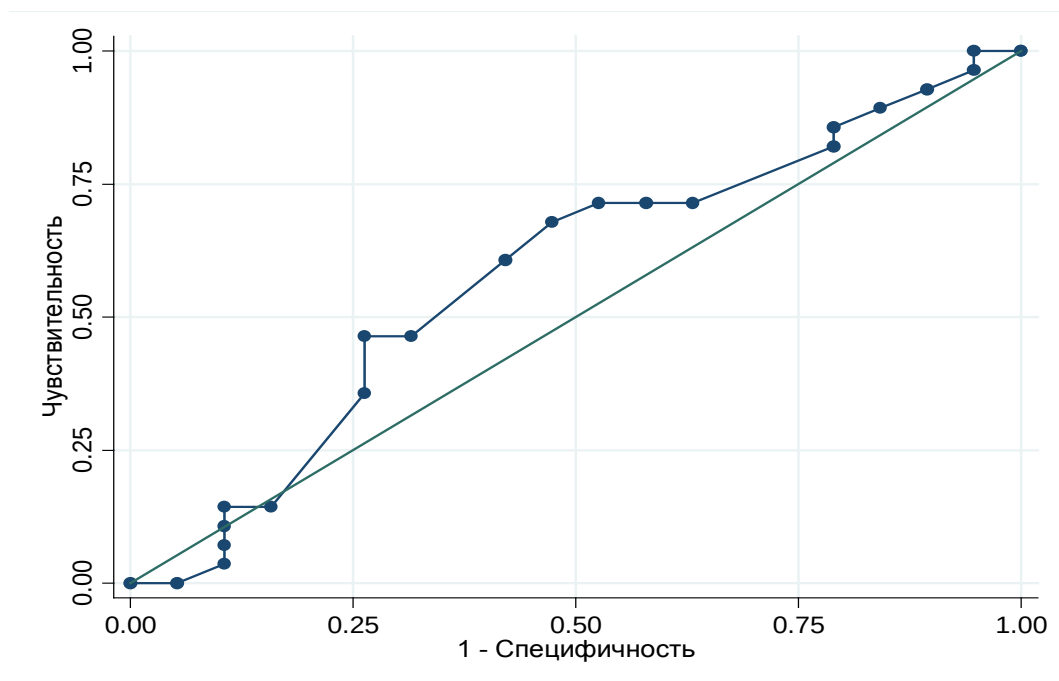


Рис. 3. Графическое изображение площади под ROC-кривой для показателя веса менее 81 кг (AUC 0,579).

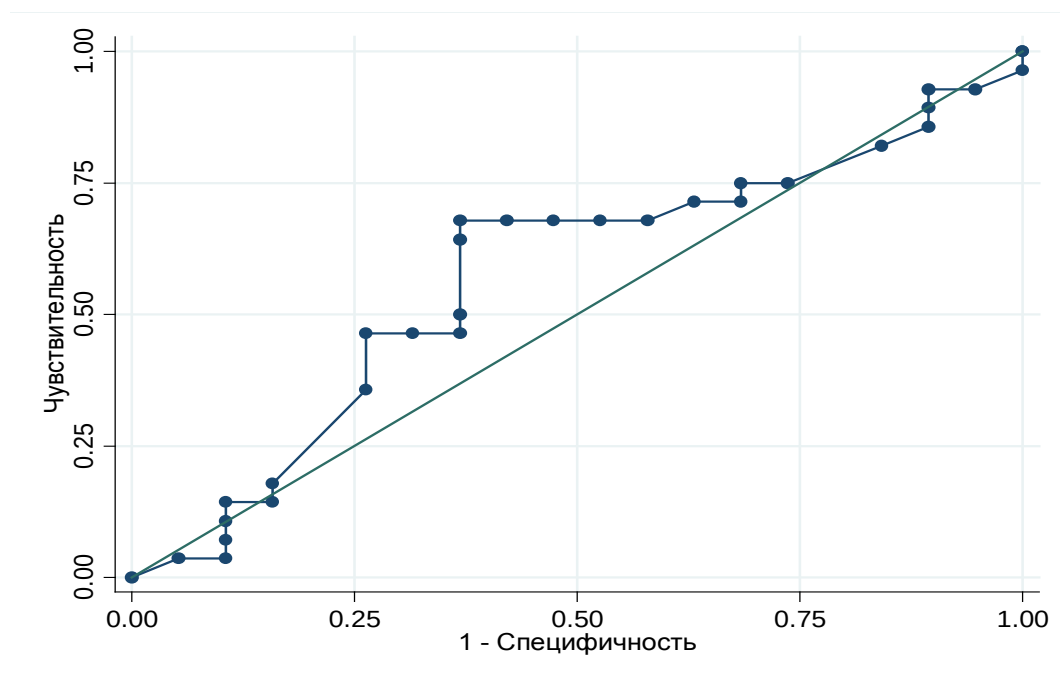


Рис. 4. Графическое изображение площади под ROC-кривой для показателя индекса массы тела менее 27,1 (AUC 0,570).

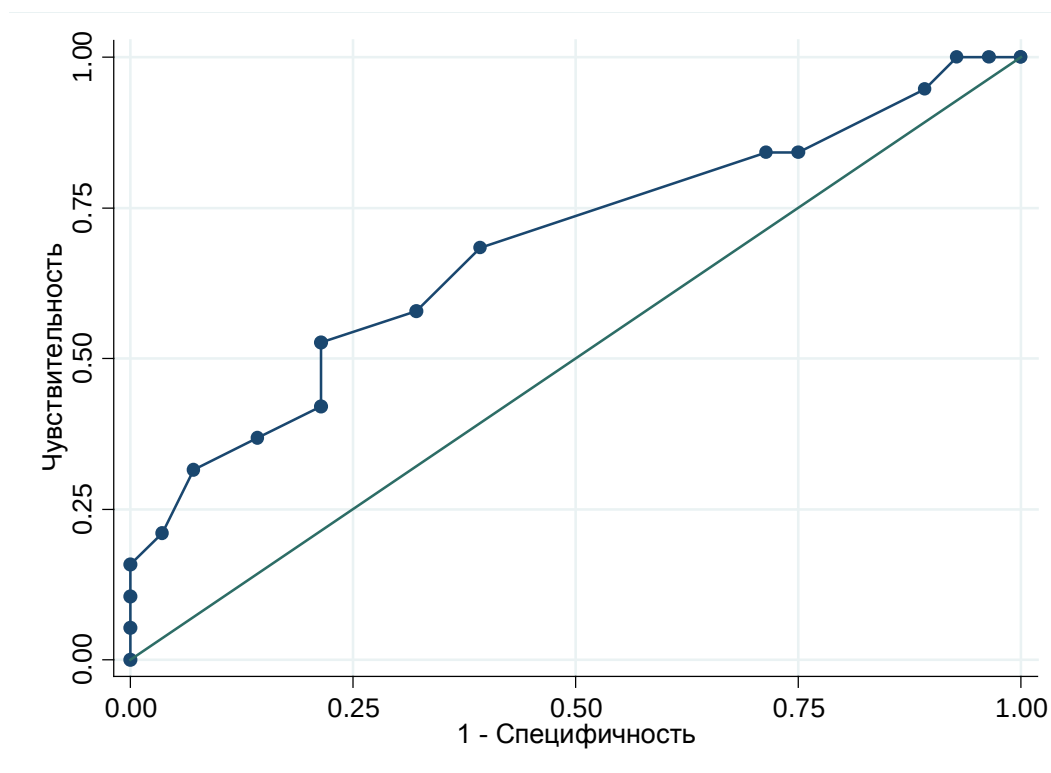


Рис. 5. Графическое изображение площади под ROC-кривой для показателя исходного индекса тяжести по шкале APACHE II менее 13 баллов (AUC 0,682).

Площадь под ROC-кривой для показателя оценки тяжести на момент поступления по шкале APACHE II менее 13 баллов составляет 0,682 (ДИ 0,529–0,809) – качество модели среднее, $p=0,026$ – данные достоверны. Чувствительность 67,9% (ДИ 47,6%–84,1%), специфичность 57,9% (ДИ 33,5%–79,7%), т.е. 67,9% пациентов с индексом тяжести по APACHE II менее 13 баллов на момент поступления в ОРИТ положительно ответят на ВЧС ИВЛ, а 57,9% пациентов тяжелее 13 баллов по APACHE II на момент поступления не ответят на ВЧС ИВЛ. Отношение шансов 2,90 (0,82–10,26), т.е. у пациентов исходно оцененных по APACHE менее 13 баллов вероятность положительного ответа на ВЧС ИВЛ почти в 3 раза выше, чем у пациентов, оцененных исходно тяжелее 13 баллов (рис. 5).

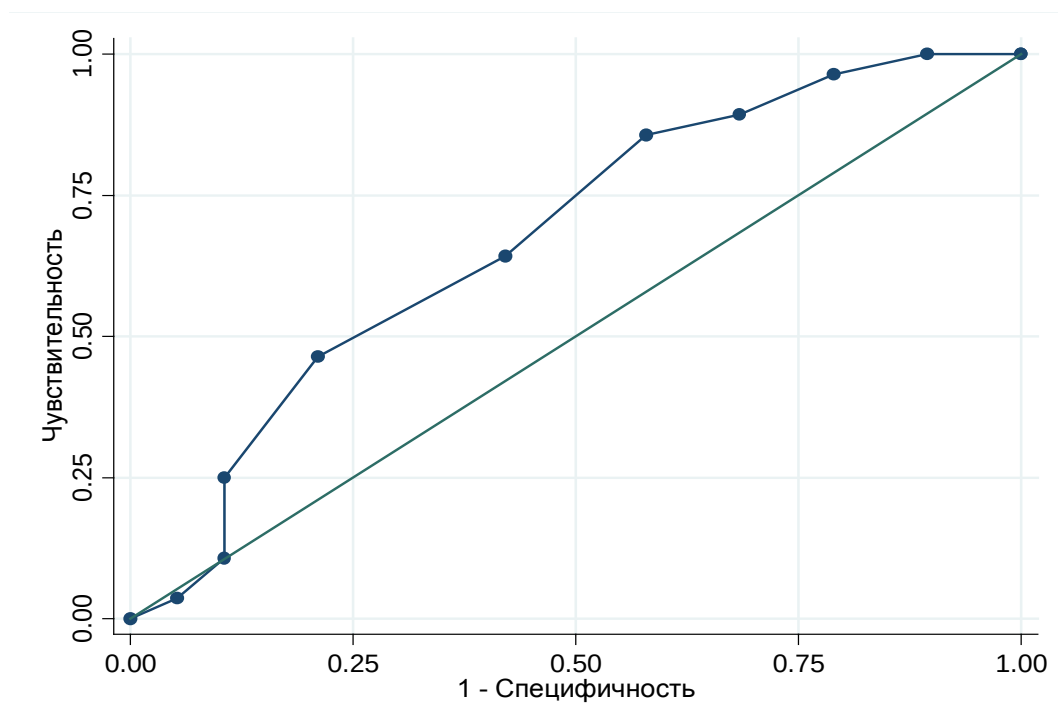


Рис. 6. Графическое изображение площади под ROC-кривой для показателя исходного индекса тяжести по шкале SOFA менее 6 баллов (AUC 0,676).

Площадь под ROC-кривой для показателя оценки тяжести на момент поступления по шкале SOFA менее 6 баллов составляет 0,676 (ДИ 0,529–0,809) – качество модели среднее, $p=0,034$ – данные достоверны. Чувствительность 85,7% (ДИ 67,3%–96,0%), специфичность 42,1% (ДИ 20,3%–66,5%), т.е. 85,7% пациентов с индексом тяжести по SOFA менее 6 баллов на момент поступления в ОРИТ положительно ответят на ВЧС ИВЛ, а 42,1% пациентов тяжелее 6 баллов по SOFA на момент поступления не ответят на ВЧС ИВЛ. Отношение шансов 4,36 (0,99–19,29), т.е. у пациентов исходно оцененных по SOFA менее 6 баллов вероятность положительного ответа на ВЧС ИВЛ почти в 4,5 раза выше, чем у пациентов, оцененных исходно тяжелее 6 баллов (рис. 6).

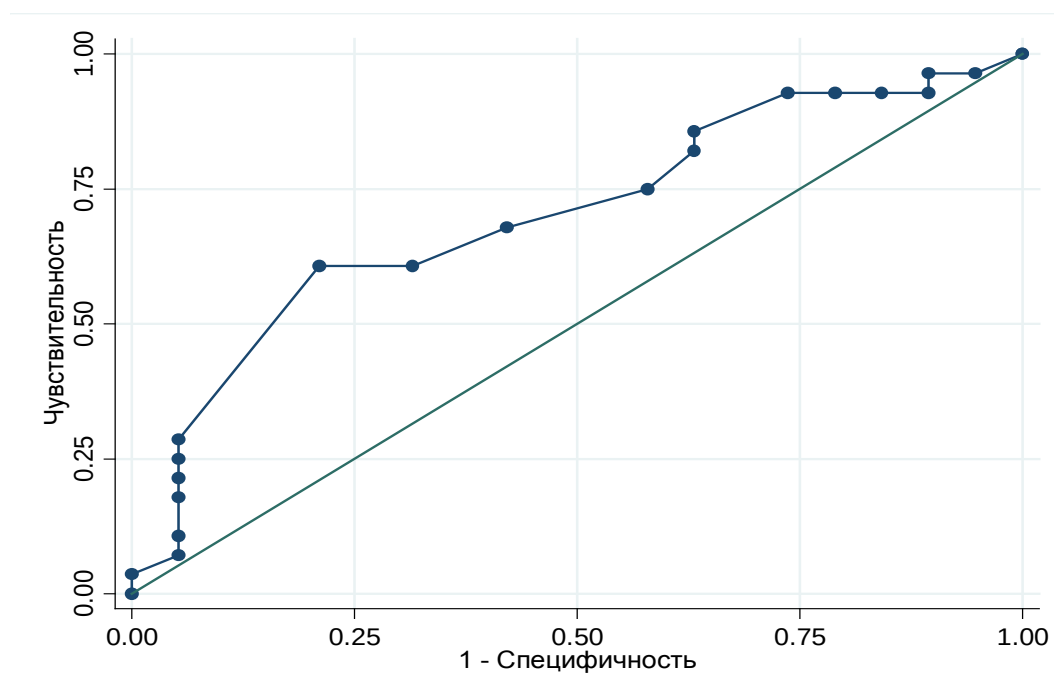


Рис. 7. Графическое изображение площади под ROC-кривой для показателя суммарной терапевтической нагрузки за первые сутки пребывания в ОРИТ менее 34 баллов (AUC 0,702).

Площадь под ROC-кривой для показателя суммарной терапевтической нагрузки за первые сутки пребывания в ОРИТ менее 34 баллов, составляет 0,702 (ДИ 0,551–0,827) – качество модели хорошее, $p=0,009$ – данные достоверны. Чувствительность 60,7% (ДИ 40,6%–78,5%), специфичность 78,9% (ДИ 54,4%–93,9%), т.е. 60,7% пациентов с оценкой по шкале TISS менее 34 баллов за первые сутки пребывания в ОРИТ положительно ответят на ВЧС ИВЛ, а 78,9% пациентов, для которых суммарная терапевтическая нагрузка за первые сутки превысила 34 балла, не ответят на ВЧС ИВЛ. Отношение шансов 5,80 (1,33–25,21), т.е. у пациентов «набравших» по шкале TISS за первые сутки менее 34 баллов вероятность положительного ответа на ВЧС ИВЛ почти в 6 раза выше, чем у пациентов, сумма баллов по TISS составляет более 34 (рис. 7).

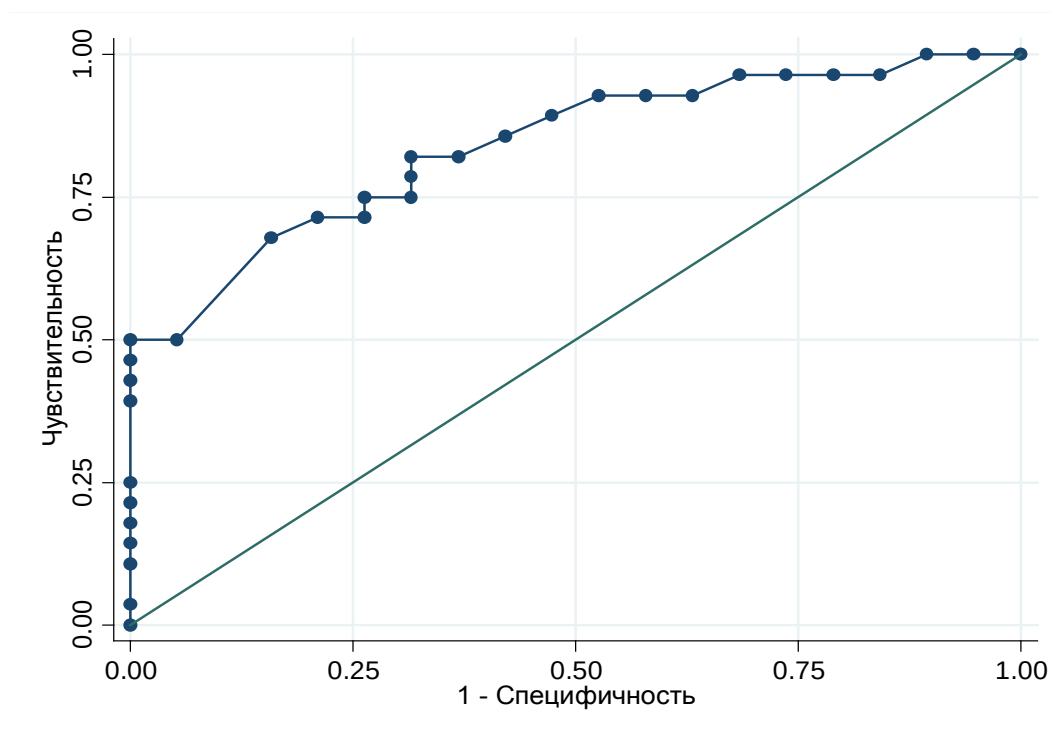


Рис. 8. Графическое изображение площади под ROC-кривой для модели, включающей совокупность факторов возраста, оценки APACHE II и TISS (AUC 0,840).

Площадь под ROC-кривой для совокупной модели, включившей показатели возраста, оценку по APACHE II на момент поступления и суммарную терапевтическую нагрузку за первые сутки пребывания в ОРИТ составляет 0,840 (ДИ 0,692–0,924) – качество модели очень хорошее, $p < 0,001$ – данные достоверны. Чувствительность 78,6% (ДИ 59,0%–91,7%), специфичность 68,4% (ДИ 43,4%–87,4%), т.е. 78,6% пациентов, возраст которых более 53 лет, тяжесть по APACHE II на момент поступления составила менее 13 баллов, а суммарная терапевтическая нагрузка за первые сутки пребывания в ОРИТ не превысила 34 баллов, положительно ответят на ВЧС ИВЛ, а 68,4% пациентов старше 53 лет, тяжелее 13 баллов по APACHE II на момент поступления и «набравшие» более 34 баллов по TISS за первые сутки не ответят на ВЧС ИВЛ. Отношение шансов 7,94 (1,75–36,15), т.е. вероятность по-

положительного ответа на ВЧС ИВЛ у пациента, соответствующего следующим критериям: возраст более 53 лет, тяжесть по АРАСНЕ II на момент поступления менее 13 баллов, TISS за первые сутки пребывания в ОРИТ менее 34 баллов почти в 8 раз выше, чем у пациента, который этим критериям не соответствует (рис. 8).

Таблица 4.2.2 - Многофакторный анализ: бинарная логистическая регрессия

Переменная	Коэффициент	Отношение шансов	p
Возраст	0,085	1,09 (ДИ 1,01–1,17)	0,020
АРАСНЕ II	-0,229	0,80 (ДИ 0,66–0,95)	0,013
TISS	-0,115	0,89 (ДИ 0,81–0,99)	0,024
Константа	2,766	-	-

В таблице 4.2.2 отражены данные многофакторного анализа, учитывающего возраст и оценку по шкале АРАСНЕ II на момент поступления и суммарную терапевтическую нагрузку за первые сутки.

Исходя из этого, было выведено уравнение модели (то есть возможность рассчитать вероятность положительного ответа на проведение высокочастотной вентиляции легких для конкретного пациента), которое выглядит следующим образом: $P = 1 / (1 + e^{-(2,766 + 0,085 \times \text{Возраст} - 0,229 \times \text{АРАСНЕ} - 0,115 \times \text{TISS})})$, где P – вероятность ответа на ВЧС ИВЛ, e – основание натурального логарифма, 2,776 – константа, рассчитанная для возраста, АРАСНЕ II, TISS, 0,085, -0,229, -0,015 – коэффициенты, рассчитанные для этих показателей. Чем ближе этот показатель к единице, тем выше вероятность положительного ответа на ВЧС ИВЛ для конкретного пациента. Псевдо- R^2 модели равен 0.29.

1.3. Исходы интенсивной терапии у пациентов, перенесших синдром острого легочного повреждения

Нами были оценены исходы интенсивной терапии у пациентов, перенесших СОЛП и ОРДС в структуре СПОН. В общей группе пациентов средняя длительность ИВЛ составила 16,57 ($\pm 15,07$) суток, средняя продолжительность госпитализации в ОРИТ – 19,34 ($\pm 14,9$) суток, средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 23,28 ($\pm 21,4$) суток. В таблице 4.3.1 представлены данные исходов для СОЛП и ОРДС. Достоверных различий ни по одному из параметров не было получено.

Таблица 4.3.1 - Исходы интенсивной терапии для пациентов, перенесших синдром острого легочного повреждения или респираторный дистресс синдром в рамках синдрома полиорганной недостаточности в условиях поливалентного отделения реанимации и интенсивной терапии

параметр	n	СОЛП	n	ОРДС	p
Длительность ИВЛ, сутки	25	11 (6–26)	22	9 (6–14)	0,690
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	25	12 (8–30)	22	12 (9–20)	0,821
Длительность пребывания в стационаре, сутки	25	14 (10–30)	22	14 (11–25)	0,777

Мы также сравнили исходы для пациентов с ответом и без ответа на ВЧС ИВЛ, данные отражены в таблице 4.3.2.

Таблица 4.3.2 - Исходы интенсивной терапии для пациентов, перенесших синдром острого легочного повреждения с позиций наличия либо отсутствия ответа на проведение высокочастотной струйной вентиляции легких

Параметр	п	Без ответа	п	С ответом	р
Длительность ИВЛ, сутки	19	16 (8–38)	28	7 (6–14)	0,014
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	19	21 (9–38)	28	11 (8–16)	0,022
Длительность пребывания в стационаре, сутки	19	25 (9–54)	28	12 (11–21)	0,012

Пациенты с ответом на ВЧС ИВЛ имели достоверно меньшую длительность ИВЛ, меньшие сроки пребывания в РАО и в стационаре. Данные показатели вполне закономерны. Так как группа пациентов с ответом на ВЧС ИВЛ была исходно легче по тяжести состояния (тяжесть состояния по шкале APACHE < 13 баллов, по шкале SOFA < 6 баллов), суммарной терапевтической нагрузке за 1 сутки (TISS < 34 баллов), логично предположить, что сроки ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ и стационаре у таких пациентов будут значительно короче. По нашим данным, достоверна разница по всем трем показателям более чем в два раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром острого легочного повреждения и острый респираторный дистресс-синдром, как крайнее его проявление, являются клиническими синдромами, которые в настоящее время довольно часто встречается у больных как хирургических, так и терапевтических отделений. СОПЛ и ОРДС имеют острое начало, могут длиться несколько дней, а иногда и недель, связаны с одним или несколькими факторами риска и характеризуются артериальной гипоксемией, резистентной к оксигенотерапии, и диффузными рентгенологическими инфильтратами.

Распространенность факторов риска значительно варьирует в зависимости от региона, популяции и профиля больных, однако сепсис, аспирация желудочного содержимого, тяжелая пневмония и травма, безусловно, являются самыми частыми причинами СОЛП. В структуре нозологий, сопровождающихся развитием СОЛП, приведенных в нашей работе, главенствующую позицию занимает острая хирургическая патология (76,7%), что соответствует данным мировой литературы. Другие нозологические формы, такие, как аспирационная и тяжелая внебольничная пневмония, являющиеся факторами риска развития СОЛП, представлены в работе в меньшем количестве, что свидетельствует о преобладании в стационаре пациентов хирургического профиля.

Целью данного исследования явилось определение роли и места ВЧС ИВЛ в респираторной терапии СОЛП.

В исследование было включено 47 пациентов с различными нозологическими формами, у которых в процессе интенсивной терапии, включающей продленную ИВЛ, был диагностирован СОЛП, обусловленный прямыми и косвенными причинами развития. Средний индекс тяжести в общей группе пациентов по шкале APACHE II составил 13,06 ($\pm 5,47$) баллов, тяжесть орга-

но-системной дисфункции SOFA - $4,5 \pm 2,56$ балла. Средняя суммарная терапевтическая нагрузка за первые сутки - $36,3 \pm 8,1$ баллов.

Объём и содержание интенсивной терапии, выбор схемы антибактериальной терапии, проводимой в ОРИТ, соответствовали национальным Рекомендациям 2004 года [39] и междисциплинарным Рекомендациям Surviving Sepsis Campaign [117].

Диагноз СОЛП/ОРДС выставлялся согласно критериям Специальной Американско-Европейской Согласительной Конференции по ОРДС [120], а тяжесть лёгочного повреждения определялась по унифицированной шкале LIS [47] и составила на момент проведения теста в среднем $2,07 \pm 0,71$ баллов, что соответствует умеренному легочному повреждению. При разделении пациентов на группы СОЛП и ОРДС, индекс тяжести по шкале LIS в день проведения теста, был для пациентов с ОРДС закономерно достоверно выше, чем у пациентов с СОЛП и составил 2,5 (2,0-2,75) против 1,7 (1,5-2,0) соответственно ($p < 0,001$).

Респираторная терапия СОЛП/ОРДС осуществлялась, согласно Протоколу ведения больных с СОЛП/ОРДС (X съезд анестезиологов – реаниматологов г. Санкт-Петербург, 2006 г.).

Следуя задачам исследования, нами был разработан протокол проведения теста с ВЧС ИВЛ, включающий в себя проведение сеанса ВЧ ИВЛ в течение одного часа, регистрацию параметров газообмена и биомеханики дыхания до и после исследования. Полученные результаты позволили выявить причины повышения артериальной оксигенации во время проведения ВЧ ИВЛ, как за счет улучшения параметров биомеханики дыхания, заключающиеся в низких уровнях пикового, среднего, так и в следствие, транспульмонального давлений, снижения ПДКВ. Таким образом, улучшение перфузии, за счет изменения параметров вентиляции (снижение статического комплайенса, что в условиях ВЧ ИВЛ рассматривается как снижение числа невентилируемых альвеол, и повы-

шение ауто ПДКВ, что свидетельствует об улучшении продвижения в неентилируемые или недостаточно вентилируемые альвеолы газовой смеси независимо от фаз дыхательного цикла).

В результате исследования удалось уточнить причины, по которым ВЧС ИВЛ, несмотря на многочисленные физиологические посылки (наличие накапливаемого объема вследствие незавершённости выдоха и постоянное присутствие ауто ПДКВ, создающие условия для поддержания легких в «открытом» состоянии на протяжении всего дыхательного цикла; малые дыхательные объёмы ($V_T \leq 2-3$ мл/кг), контролируемые, гибко и тонко регулируемые величины давления вдоха и ауто ПДКВ, создающие условия для сохранения венозного возврата и сердечного выброса; возрастание доли коллатеральной вентиляции и роли *pendelluft* в межрегиональном перераспределении дыхательного газа, выравнивание вентиляционно-перфузионных соотношений. Это сопровождается уменьшением объема альвеолярного мертвого пространства, снижением альвеолокапиллярного шунтирования крови и повышением оксигенации артериальной крови. Уменьшение содержания внесосудистой воды в лёгких и наличие в инспираторном газе небольшой концентрации углекислоты, способствующее улучшению легочного кровотока; наличие в инспираторном газе углекислоты, нивелирующее, в известной мере, возможное повреждающее действие высоких величин F_{IO_2} , и способствующее, в числе прочего, восстановлению сурфактанта; наличие открытого (соединенного с атмосферой, бесклапанного) дыхательного контура, являющееся надежной защитой от баро- и волюмотравмы легких; своеобразный режим $CPAP^{HF}$, существенно облегчающий процедуру восстановления спонтанного дыхания больного и отлучения от респиратора без применения медикаментозной депрессии дыхания), не приводит в ряде случаев к коррекции артериальной гипоксемии. Такой причиной, на наш взгляд является отсутствие технической возможности при ВЧС ИВЛ реа-

лизовать высокие уровни ПДКВ, а наличие ауто ПДКВ не всегда является достаточным для предотвращения коллапирования альвеол.

Исходя из вышеизложенного, мы попытались выделить объективные критерии, учитывая которые, можно было бы с большой долей вероятности предполагать наличие положительного ответа на проведение ВЧС ИВЛ. Такими факторами, на наш взгляд, могли бы оказаться: возраст пациента, вес, ИМТ, тяжесть состояния по APACHE II, SOFA на момент поступления, суммарная терапевтическая нагрузка (TISS) за первые сутки. Примененная методология ROC- анализа позволила установить следующие факты: ни вес пациента, ни ИМТ не влияют на наличие или отсутствие ответа на ВЧ ИВЛ (AUC 0,57 и 0,58 соответственно), среднее качество модели показали возраст > 53 лет (AUC 0.67), тяжесть по APACHE II < 13 баллов (AUC 0.68), по SOFA < 6 баллов (AUC 0.68), хорошее качество модели выявила шкала TISS < 34 баллов (AUC 0.702). Оценка же трех показателей в совокупности представила очень хорошее качество модели (AUC 0.84). Другими словами, многофакторный анализ по показателям, включающим возраст, APACHE II и TISS, позволяет с большей долей вероятности предполагать возможность применения методики ВЧС ИВЛ, чем оценка каждого параметра в отдельности.

Проанализировав исходы для пациентов, перенесших СОЛП/ОРДС в рамках синдрома полиорганной недостаточности на каком-либо этапе интенсивной терапии, включавшей в себя пролонгированную ИВЛ, мы не обнаружили достоверных различий между СОЛП и ОРДС ни по длительности ИВЛ ($p = 0,69$), ни по продолжительности пребывания в ОРИТ ($p = 0,82$), ни по срокам госпитализации ($p = 0,78$). Достоверными эти различия оказались для пациентов, «отвечивших» и «не ответивших» на проведение ВЧС ИВЛ. Так, длительность пролонгированной ИВЛ для пациентов с ответом на ВЧС ИВЛ составила в среднем 7 (6-14) суток, против 16(8-38) суток для пациентов без ответа на ВЧС ИВЛ ($p = 0,014$). Длительность пребывания в ОРИТ составила в среднем 11 (8-16) суток в

группе с ответом, в отличие от группы без ответа – 21(9-38) суток ($p = 0,022$). Длительность же госпитализации в стационаре более чем в 2 раза превалировала у пациентов без ответа на проведенный тест – 25(9-54) суток, против 12(11-21) суток для пациентов с ответом ($p = 0,012$).

Принимая во внимание вышеизложенные факты, можно заключить, что применение ВЧС ИВЛ у пациентов с СОЛП может быть рекомендовано в рамках часового теста в группе пациентов с дыхательной недостаточностью различной степени выраженности (т.е. вне зависимости от степени тяжести легочного повреждения) в возрасте старше 53 лет, с исходной оценкой по АРАСНЕ II < 13 баллов, суммарной терапевтической нагрузкой за первые сутки < 34 баллов, в качестве методики, позволяющей прогнозировать сокращение сроков ИВЛ, длительности пребывания в ОРИТ и стационаре и пересматривать в связи с этим, некоторые аспекты интенсивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Высоочастотная струйная искусственная вентиляция легких у пациентов с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности повышает артериальную оксигенацию за счет наличия аутоПДКВ, что приводит к перераспределению газовой смеси между вентилируемыми и коллабировавшими альвеолами.
2. Возраст пациентов старше 53 лет, исходная тяжесть по шкале APACHE II < 13 баллов, по шкале SOFA < 6 баллов, суммарная терапевтическая нагрузка в первые сутки (TISS) < 34 баллов предполагают при СОЛП положительный ответ на ВЧС ИВЛ. Большую вероятность дает сочетание возраста, исходной тяжести по APACHE II и суммарной терапевтической нагрузки за первые сутки.
3. Отсутствие ответа на ВЧС ИВЛ следует оценивать как прогностический фактор для пациентов с СОЛП, предполагающий удлинение сроков ИВЛ, длительности пребывания в ОРИТ и стационаре.
4. Разработанный тест с ВЧС ИВЛ может служить для оценки тяжести легочного повреждения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При появлении у пациента, получающего терапию в условиях ОРИТ, клиники дыхательной недостаточности, соответствующей критериям СОЛП, необходимо проведение ВЧС ИВЛ в режиме часового теста с исходными параметрами для нормовентиляции.

2. Методика может быть применена к пациенту, соответствующему следующим критериям: возраст более 53 лет, исходная тяжесть по APACHE II менее 13 баллов, TISS за первые сутки менее 34 баллов.

3. В качестве дополнительного способа оценки возможности применения данной методики, предлагается математический расчет вероятности положительного ответа. Согласно предложенной формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-(2,766 + 0,085 \times \text{Возраст} - 0,229 \times \text{APACHE II} - 0,115 \times \text{TISS})}),$$

где P – вероятность ответа на ВЧС ИВЛ,

e – основание натурального логарифма,

2,776 – константа, рассчитанная для возраста, APACHE II, TISS,

0,085, -0,229, -0,015 – коэффициенты, рассчитанные для этих показателей, рассчитывается вероятность положительного ответа на ВЧС ИВЛ для конкретного пациента. Чем больше показатель P будет приближен к единице, тем выше вероятность положительного ответа на ВЧС ИВЛ.

4. Положительный ответ на ВЧС ИВЛ (т.е. повышение уровня p_aO_2 на 10 и более мм.рт.ст., по сравнению с исходным) является предиктором сокращения сроков ИВЛ, нахождения в ОРИТ и стационаре, в связи с чем у конкретного пациента должен быть пересмотрен протокол медикаментозной

седации, в пользу препаратов короткого действия и корректно оценена необходимость ранней трахеостомии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев А.А. Высоочастотная вспомогательная вентиляция в комплексе интенсивной терапии кардиогенного отека легких на догоспитальном этапе / А.А. Андреев, Н.Ф. Плаунов, М.Ю. Жук // Вестник интенсивной терапии. – 2007 . - №2. - С.28-31.
2. Астахов А.А. Первый опыт изучения ауторегуляции системной гемодинамики при высоочастотной вентиляции легких / А.А. Астахов, Б.Д.Зислин, Ф.И. Бадаев // Вестник Уральской медицинской Академии Наук. – 2005 . - № 4, - С. 24–28.
3. Бадаев Ф.И. Гемодинамические эффекты высоочастотной вентиляции легких у лиц пожилого и старческого возраста / Ф.И. Бадаев, Б.Д. Зислин // Вестник интенсивной терапии. – 2002 . - №2. - С.9-10.
4. Бунятян А.А. Влияние традиционной и высоочастотной ИВЛ на легочную, системную гемодинамику и микроциркуляцию в легких (экспериментальное исследование) / А.А. Бунятян, М.А. Выжигина, М.В. Лукьянов // Анестезиология и реаниматология. – 1993 . - №5. - С.16-22.
5. Власенко А.В. Этиология и патогенез синдрома острого паренхиматозного поражения лёгких у больных в критическом состоянии / А.В.Власенко // Фундаментальные проблемы реаниматологии (избранные лекции): Труды Института / Под ред. В.В. Мороз. – Москва, 2003 . - Том III. – С.36-56.
6. Выжигина М.А. ВЧ ИВЛ в анестезиологическом обеспечении операций на трахее и главных бронхах // М.А. Выжигина, А.А. Бунятян, В.А.Титов [и др.] // Тезисы VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. – Омск. 2002. - С.117.
7. Выжигина М.А. Состояние сурфактантной системы легких в связи с операцией и анестезией / М.А. Выжигина, М.В. Лукьянов, В.А. Титов // Анестезиология и реаниматология. – 1995 . - №2. - С.37-40.

8. Забусов А.В. Респираторная поддержка при подвесной ларингоскопии / А.В. Забусов, А.Е.Смирнов // Российский медицинский журнал. – 2007 . - №5. - С.24-27.
9. Зислин Б.Д. Высокочастотная вентиляция легких / Б.Д. Зислин. – Екатеринбург, 2001 . – 155 с: ил
10. Зислин Б.Д. Высокочастотная струйная вентиляция легких / Б.Д.Зислин, М.Б. Конторович, А.В. Чистяков. – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2010. – 312 с.: ил.
11. Зислин Б.Д. Высокочастотная струйная вентиляция легких: вчера, сегодня, завтра / Б.Д. Зислин // Интенсивная терапия. - 2005 . - №1. – С.18–21.
12. Зислин Б.Д. Гемодинамические эффекты высокочастотной вентиляции легких у лиц пожилого и старческого возраста / Б.Д. Зислин // Вестник интенсивной терапии. – 2002 .- №2. - С.9–10.
13. Зислин Б.Д. Насосная функция сердца при высокочастотной вентиляции легких / Б.Д. Зислин, Ф.И. Бадаев, А.А. Астахов (мл.) // Анестезиология и реаниматология. – 2006 . - №3. – С.87–90.
14. Зислин Б.Д. Некоторые аспекты применения высокочастотной вентиляции легких в современных условиях / Б.Д. Зислин, Ф.И. Бадаев, М.Б.Конторович // Вестник интенсивной терапии. – 2002 . - №1. – С.14–19.
15. Зислин Б.Д. Цереброваскулярные эффекты искусственной вентиляции легких у больных с острой церебральной недостаточность при наличии внутричерепной гипертензии / Б.Д. Зислин, А.А. Белкин, С.Н. Инюшкин // Анестезиология и реаниматология. – 2005 . - №3. - С.33-35.
16. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2-х т. – Т.І. / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009 . – 960 с.
17. Кассиль В.Л. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких / В.Л.Кассиль, М.А. Выжигина, Г.С. Лескин. – М.: Медицина, 2004 . – 479 с.: ил.

18. Кассиль В.Л. Острый респираторный дистресс-синдром / В.Л.Кассиль, Е.С. Золотокрылина. – М.: Медицина, 2003 . – 224 с.: ил.
19. 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.
20. Кассиль В.Л. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений (часть 2) / В.Л. Кассиль, Е.С. Золотокрылина // Вестник интенсивной терапии. – 2001 . - №1. - С.9-14.
21. Ключихин А.Л. Возможности струйной высокочастотной искусственной вентиляции легких при резекции гортани с эндопротезированием / А.Л. Ключихин, В.В. Виноградов, Д.В. Лилеев // Вестник оториноларингологии. – 2010 . - №1. - С.29-32.
22. Ключихин А.Л. Респираторная поддержка при прямой опорной ларингоскопии у больных с новообразованиями гортани / А.Л. Ключихин, А.Е. Смирнов // Вестник оториноларингологии. – 2010 . - №1. - С.33-37.
23. Ключихин А.Л. Струйная высокочастотная искусственная вентиляция легких при подвесной ларингоскопии у больных с новообразованиями гортани / А.Л. Ключихин, А.В. Забусов, А.Е. Смирнов // Вестник интенсивной терапии. – 2006 . - №4. - С.50-52.
24. Князев Ю.А. Транспортировка на большие расстояния детей, нуждающихся в сопроводительной интенсивной терапии / Ю.А. Князев, М.В. Мешков, А.В. Гончаров // Детская хирургия. – 2004 . - №2. - С.41- 42.
25. Колесниченко А.П. Синдром острого повреждения легких и острый респираторный дистресс-синдром (частота развития, этиопатогенез, диагностика и интенсивная терапия): методические рекомендации / А.П. Колесниченко, А.И. Грицан. - Красноярск, 2002 . - 34с.

26. Конторович М.Б. Содружество анестезиолога и хирурга в хирургии трахеи / М.Б. Конторович, И.Я. Мотус // Уральский медицинский журнал. – 2007 . - №10(38). - С.68-70.
27. Лебединский К.М. Основы респираторной поддержки – краткое руководство для врачей / К.М. Лебединский, В.А. Мазурок, А.В. Нефёдов. – СПб. – 2005 . – 170 с.: ил.
28. Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка в хирургической клинике. Стандартные алгоритмы и протоколы: Руководство для врачей / И.Н. Лейдерман, О.Г. Сивков. – М., 2010 . - 28 с.: ил.
29. Миербеков Е.М. Адекватный газообмен при двусторонних и сочетанных операциях на органах грудной и брюшной полости / Е.М. Миербеков, М.А.Алиев, Т.Ш. Ешмуратов // Хирургия. – 2005 . - №10. - С.61-63.
30. Миронов П.И. Интенсивная терапия больной с ОРДС (клиническое наблюдение) / П.И. Миронов, В.В. Викторов, М.А. Садритдинов // Вестник интенсивной терапии. – 2010 . - №2. - С.47-50.
31. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т.С. Попова, А.С. Шестопалов, Т.Ш. Тамазашвили [и др.]. – М.: М – Вести, 2002 . - 319 с.
32. Оптимизация струйной высокочастотной искусственной вентиляции легких при эндотрахеобронхиальных операциях по поводу опухолей трахеи и центральных бронхов / Я.О. Веденин, А.И. Арсеньев, А.С. Барчук [и др.] // Вопросы онкологии. - 2009 . - V.55. - №5. - С.566-571.
33. Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс синдром (обзор) / В.В. Мороз, А.В. Власенко, В.К. Неверин [и др.] // Современные проблемы анестезии, интенсивной терапии и реабилитации: материалы международной конференции. – Пенза, 2001 . - С.5-29.
34. Острый респираторный дистресс-синдром: Практическое руководство / Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. - М.: Литтерра, 2007 . – 232 с.

35. Пелози П. Стратегия улучшения газообмена при остром респираторном дистресс-синдроме / П. Пелози, Д. Д'Онофрио, Д. Чиумелло // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии (освежающий курс лекций, 10-й выпуск). – Архангельск, 2005 . – С.263-280.
36. Постоянное положительное давление в дыхательных путях и высокочастотная вентиляционная поддержка независимого легкого у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Ю.С. Гальперин, М.А. Выжигина, С.Г. Жукова [и др.] // Анестезиология и реаниматология 2004 . - №1. - С.31-35.
37. Результаты использования современных методов респираторной поддержки / Ф.С. Глумчер, А.В. Макаров, В.М. Скубрий [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2003 . – №2. – С.8–16.
38. Сатишур О.Е. Механическая вентиляция легких / О.Е. Сатишур. - М.: Мед. Лит., 2006 . - 352 с.: ил.
39. Сепсис в начале XXI века: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. - М.: Литтерра, 2006 . – 176 с.
40. Царенко С.В. Практический курс ИВЛ / С.В. Царенко. – М.: Медицина, 2007 . – 160 с.
41. Щербаков А.М. Оптимизация струйной высокочастотной искусственной вентиляции легких при эндотрахеобронхиальных операциях по поводу опухолей трахеи и центральных бронхов / А.М. Щербаков , А.С. А.С. Барчук , А.И. Арсеньев // Вопросы онкологии. – 2009 . - № 5. - С.566-571.
42. Эффективность СРАР или высокочастотной jet-вентиляции с помощью назо-оральной маски в лечении отека легких / J. Salantay, P. Torok, P. Candik [et al.] // Общая реаниматология. - 2008 . - Т.4. - №3.- С.78-84.
43. Acute respiratory distress in adults / D.G. Ashbaugh, D.B. Bigelow, T.L. Petty [et al.] // Lancet. – 1967 . - V.2. – P.319-321.

44. Acute respiratory distress syndrome after bacteremic sepsis does not increase mortality / P. Eggimann, S. Harbarth, B. Ricou [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003 . - V.167. - P.1210–1214.
45. Acute respiratory failure in intensive care units. FINALLY: a prospective cohort study / R. Linko, M. Okkonen, V. Pettila [et al.] // *Intensive Care Medicine.* – 2009 . – V.35. – P.1352-1361
46. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction / M. Messent, K. Sullivan, B.F. Keogh [et al.] // *Anaesthesia.* – 1992 . – V.47. – P.267-268.
47. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome / S.F. Murray, M.A. Matthay, J.M. Luce [et al.] // *Am. Resp. Dis.* – 1988 . – V.138. – P.720-723.
48. ARDS Network. Incidence of acute lung injury in the United States / C. H. Goss, R. G. Brower, L. D. Hudson [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003 . – V.31(6). – P.1607–1611.
49. ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2000 . – V.342. – P.1301–1308.
50. Atabai K. The pulmonary physician in critical care: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology / K. Atabai, M.A. Matthay // *Thorax.* – 2002 . - V.57. - P.452-458.
51. Blaszyk M. Does body mass index influence on PaCO₂ level during anaesthesia with HFJV for the laser microsurgery on the larynx? / M. Blaszyk, M. Gordon // *European Journal of Anaesthesiology.* – 2004 . – June. - V.21. – P.79.
52. Canty D. J. High frequency jet ventilation through a supraglottic airway device: a case series of patients undergoing extra-corporeal shock wave lithotripsy /

D. J. Canty, S. S. Dhara // *Anaesthesia*. – 2009 . - December. - V.64. - Issue 12. - P.1295–1298.

53. Comparison of double-lung jet ventilation and one-lung ventilation for thoracotomy / H. Misiolek, P. Knapik, J. Swanevelde [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2008 . - January. – v.25 - Issue 1. – P.15-21.

54. Comparison of superimposed high frequency jet ventilation with conventional jet ventilation before laryngeal surgery. Effects on ventilation studied by opto-electronic plethysmography / R. Leiter, A. Aliverti, R. Priori [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2010 . - June. – V.27. - Issue 47. – P.96.

55. Curtis N. Mechanical ventilation of patients with acute lung injury / N. Curtis, M. Sessler // *Crit. Care Clin.* – 1998 . - V.14. – P.707-729.

56. De Durante G. ARDSNet lowers tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome / G. De Durante [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002 . - V.165. - №2. – P.1271-1274.

57. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique / N.D. Ferguson, A.M. Davis, A.S. Slutsky [et al.] // *J. Crit. Care*. – 2005 . – V.20. – P.147-154.

58. Double-lung high frequency jet ventilation is a safe alternative to one lung ventilation for thoracic surgery / H. Misiolek, P. Knapik, J. Karpe [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2005 . - June. – V.22. – P.45-46.

59. Dual-mode independent lung ventilation with HFJV in management of a patient with bronchopleural fistula / N. Kunio, I. Munehisa, U. Yuichi [et al.] // *Journal of the Japanese Association for Chest Surgery*. – 2003 . - V.17. - №7. – P.729-734.

60. Eight – year trend of acute respiratory distress syndrome / G. Li, M. Malinchoc, R. Cartin-Ceba // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011 . – V.183. – P.59-66.

61. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome / T.E. Stewart, M.O. Meade, D.J. Cook [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998 . – V.338. – P.355–361.
62. Expiratory phase tracheal gas insufflations and pressure control in sheep with permissive hypercapnia / H. Imanaka, M. Kirmse, H. Mang [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999 . – V.159. – P.49-54.
63. Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / A. Mercat, J.C. Richard, B. Vielle [et al.] // *JAMA.* – 2008 . – V.299(6). – P.646-655.
64. Extending inspiratory time in acute respiratory distress syndrome / A. Mercat, J.L. Diehl, F. Michard [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2001 . – V.29(1). – P.40–44.
65. Falk K. Management of severe ARDS // K. Falk // 4th ESA Annular Congress. – London, 1996 . - P.177-185.
66. Flaatten H. Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure / H. Flaatten, S. Gjerde // *Crit. Care.* – 2003 . - V.7(4). – P.72.
67. Gattinoni L. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome / L. Gattinoni // *JAMA.* – 1995 . – V.151. – P.1807–1814.
68. Gerig H. J. Prophylactic percutaneous transtracheal catheterisation in the management of patients with anticipated difficult airways: a case series / H. J. Gerig, T. Schnider, T. Heidegger // *Anaesthesia.* – 2005 . – August. – V.60. - Issue 8. – P.801–805.
69. Gordon D. R. Epidemiology and outcomes of acute lung injury / D. R. Gordon, S. H. Margaret // *Chest.* – 2007 . - V.131. – P.554-562.

70. Haemodynamics, gas exchange and surgical conditions during bilateral high frequency jet ventilation in lung surgery / H. Misiolek, P. Knapik, H. Kucia [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2006 . – June. – V.23 – P.75.
71. Haitsma J. J. Open lung in ARDS / J. J. Haitsma, R. A. Lachmann, B. Lachmann // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2003 . - V.24. – Y.12. - P.1304–1307.
72. Harris R.S. An objective analysis of the pressure-volume curves in acute respiratory distress syndrome / R.S. Harris [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 . - V.161. - №2. – P.432-439.
73. Hemila M.R. Severe respiratory failure: advanced treatment options / M.R. Hemila, L.M. Napolitano // *Crit. Care Med.* – 2006 . – September. – V.34(9 Suppl). – P.278-290.
74. Herridge M.S. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. / M.S. Herridge, A.M. Cheung, C.M. Tansey // *N Engl J Med* . – 2003 . - Feb 20. – V.348. - Issue 8. – P.683-693.
75. High frequency jet ventilation (HFJV) has no better haemodynamic tolerance than controlled mechanical ventilation (CMV) in cardiogenic shock / G. Crimi, G. Conti, M. Bui [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2008 . - v.14. - №4. - P.359-363.
76. High frequency jet ventilation or one lung ventilation for minithoracotomy / H. Misiolek, P. Knapik, M. Misiolek [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2007 . - June – V.24 – P.13.
77. 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 . – V.303(9). – P.865-873.
78. High-Frequency Jet Ventilation as an Alternative Method Compared to Conventional One-Lung Ventilation Using Double-Lumen Tubes During Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Graft Surgery / J. Ender, M. Brodowsky, V.

- Falk [et al.] // Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia. – 2010 . - August. - V.24. - Issue 4. - P.602-607.
79. High-frequency jet ventilation in European and North American institutions: developments and clinical practice / G. Ihra, G. Gockner, A. Kashanipour [et al.] // Eur. J. Anaesth. – 2000 . - V.17. - P.418-430.
80. High-frequency jet ventilation is beneficial during shock wave lithotripsy utilizing a newer unit with a narrower focal zone / P. Mucksavage, W. A. Mayer, J.E. Mandel [et al.] // Canadian Urological Association Journal (CUAJ). – 2010 . - October. - P.1911-1920.
81. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993 / J.A. Milberg, D.R. Davis, K.P. Steinberg [et al.] // JAMA. – 1995 . – V.273. – P.306-309.
82. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states / A.D. Bersten, C. Edibam, T. Hunt [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002 . – V.165. – P.443-448.
83. Incidence and outcomes of acute lung injury / D. R. Gordon, E. Caldwell, E. Peabody [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005 . – V.353. – P.1685–1693.
84. Janjevic R. Utility of HFJV in management of upper airway complication after thyroid surgery - a case report / R. Janjevic, D. Jovic, R. Jevtic // European Journal of Anaesthesiology. – 2007. - June. - V.24. – 195 p.
85. Jonson B. Setting and monitoring of high-frequency jet ventilation in severe respiratory distress syndrome / B. Jonson, B. Lachmann // Crit. Care Med. – 1989 . - V.17. - P.1020-1024.
86. Kacmarek R.M. Strategies to optimize alveolar recruitment / R.M. Kacmarek // Curr. Opin. Crit. Care. – 2001 . – V.7. – P.15–20.

87. Kallet R.H. Pressure-volume curves in the management of acute respiratory distress syndrome / R.H. Kallet // *Respir. Care Clin. N. Am.* – 2003 . - V.3. – P.321-341.
88. Krishnan J. A. High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS / J. A. Krishnan, R. G. Brower // *Chest.* – 2000. V.118. – P.795-807.
89. Lachmann B. Open Lung in ARDS / B. Lachmann // *Minerva Anesthesiol.* – 2002 . - v.68. - № 9. - p.637–642.
90. Lachmann B. The concept of open lung management / B. Lachmann // *The International Journal of Intensive Care.* – 2000 . –Winter. – P.215 – 220.
91. Laffey J. G. Permissive hypercapnia role in protective lung ventilatory strategies / J. G. Laffey, D. O'Croinin, P. McLoughlin // *Intensive Care Med.* – 2004 . - V.30. - №3. - P.347-356.
92. Laffey J.G. Carbon dioxide and the critically ill – too little of a good thing?/ J.G. Laffey, B.P. Kavanagh // *Lancet.* – 1999 . - V.354. - P.1283-1286.
93. Lee. K. Transtracheal high-frequency jet ventilation using a two-lumen central venous catheter for laryngomicrosurgery / K. Lee, B. Choi // *European Journal of Anaesthesiology.* – 2007 . - June. - V.24. – p.194.
94. Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial / M.O. Meade, D.J. Cook, G.H. Guyatt [et al.] // *JAMA.* – 2008 . – V.299(6). – P.637-645.
95. Martin G.S. International Sepsis Forum. Airway and lung in sepsis / G.S. Martin, G.R. Bernard // *Intensive Care Med* 2001 . - №27. - suppl.1. – P.63-79.
96. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes / P.Q. Eichacker, E.P. Gerstenberger, S.M. Banks [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002 . – V.166. – P.1510–1514.

97. Ming-sheng X. The Efficacy of High Frequency Ventilation in the Treatment of Old Age Breath Failure / X. Ming-sheng, P. En-lan, X. Hong-hua // *Practical Clinical Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*. – 2006 . - №02. - P.124-128.
98. Moran J. L. et al. Meta-analysis of controlled trials of ventilator therapy in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: an alternative perspective / J. L. Moran [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2005 . – V.31(2). - P.227 – 235.
99. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive endexpiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome / R.G. Brower, P.N. Lanken, N. MacIntyre [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004 . - № 351(4). – P.327-336.
100. Oberg P.A. Studies of blood-pressure regulation. Common carotid artery clamping in studies of the carotid sinus baroreceptor control of the systemic blood pressure / P.A. Oberg, U. Sjostrand // *Acta physiol. Scand.* – 1969 . – v.75. – p. 276.
101. Open-lung protective ventilation with pressure control ventilation, high-frequency oscillation, and intratracheal pulmonary ventilation results in similar gas exchange, hemodynamics, and lung mechanics / K. A. Sedek, M. Takeuchi, K. Suchodolski [et al.] // *Anesthesiology*. – 2003 . - V.99. - №5. - P.1102–1111.
102. Permissive hypercapnia reduces mortality with 12 mL/kg tidal volumes in acute lung injury / D. A. Kregenov, G. Rubcnfeld, L. Hudson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003 . - V.166. – P.616.
103. Perren A. High versus Low PEEP in ARDS / A. Perren [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004 . - V.351. – P.2128-2129.
104. Petty T.L. The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management / T.L. Petty, D.G. Ashbaugh // *Chest*. – 1971 . - V.60. - P.233-239.

105. Piantadosi C. A. The Acute Respiratory Distress Syndrome / C. A. Piantadosi, D.A. Schwartz // *Ann. Intern. Med.* – 2004 . - V.141. – P.460-470.
106. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation / E. Seeley, D.F. McAuley, M. Eisner [et al] // *Thorax*. – 2008 . – V.63. - Issue 11. – P.994.
107. Prospective evaluation of combined high-frequency ventilation in post-traumatic patients with adult respiratory distress syndrome refractory to optimized conventional ventilatory management / U.R. Borg, J.C. Stoklosa, J.H. Siegel [et al.] // *Crit. Care Med.* – 1990 . – October. - 18(10). – P.1187-1190.
108. Prospective validation of an acute respiratory distress syndrome predictive score / J.E. Heffner, L.K. Brown, C.A. Barbieri [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995 . – V.152. – P.1518-1526.
109. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients // *Crit. Care Med.* – 1999 . - №27. – P.1492–1498.
110. Ravalia M. Displacement of a minitracheotomy tube during high frequency jet ventilation / M. Ravalia, A. Stockwell // *Anaesthesia*. - 2007. - V.42. - Issue 12. - P.1306–1307.
111. Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome / L.G. McHugh, J.A. Milberg, M.E. Whitcomb [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994 . – V.150. – P.90-94.
112. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / E.W. Ely, A.P. Wheeler, B.T. Thompson [et al] // *Ann Intern Med.* – 2002 . – V.136. – P.25-36.
113. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS) / S.J.C. Abel, S.J. Finney, S.J. Brett [et al.] // *Thorax*. – 1998 . - №53. – P.292 – 294.

114. Sanders R.D. Two ventilating attachments for bronchoscopes / R.D. Sanders // Delaware Med. J. – 1967 . – V.39. – P.170-175.
115. Segal E. High frequency jet ventilation in the ICU / E.Segal // Anesthesiologie & Intensivmedizin. – 2002 . - № 43. - P.530.
116. Six-month survival of patients with acute lung injury: prospective cohort study / M. Yilmaz, R. Iscimen, M.T. Keegan [et al] // Crit Care Med. – 2007 . – V.35. - Issue 10. – P.2303.
117. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R. P. Dellinger, M.L. Mitchell, J. M. Carlet et al. // Crit. Care Med .- 2008 .- V.36 - P. 296-327.
118. Suter P.M. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure / P.M. Suter, H.B. Fairley, M.D. Isenberg // N. Engl. J. Med. – 1975 . – V.292. – P.284–289.
119. The ALIEN study: Incidence and outcomes of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation / J. Villar, J. Blanco, J. M. Anon [et al] // Intensive Care Medicine. – 2011 . – V.37. – P.1932-1941.
120. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination / G.R. Bernard, A. Artigas, K.L. Brigham [et al.] // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. – 1994 . - V.149. - №3. - Pt.1. - P.818-824.
121. The feasibility of nitric oxide delivery with high frequency jet ventilation / Y. Arabi, A. Kumar, K. Wood [et al.] // Respiriology. - 2005 . - November.- V.10. - Issue 5. - P.673 – 677.
122. The quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery - The effect of the mode of ventilation - A randomized, prospective, double-blind study / P. Gilbey, Y. Kukuev, A. Samet [et al.] // The Laryngoscope. – 2009 . - December. - V.119. - Issue 12. - P.2449–2453.

123. The role of high-frequency jet ventilation in the treatment of Cheyne–Stokes respiration in patients with chronic heart failure / K. Hu, Q.Q. Li, J. Yang [et al.] // *Cardiology*. – 2006 . - January. - V.106. - Issue 2. - P.224–231.
124. The «wet lung» in war casualties / L.A. Brewer, B. Burbank, P.S. Samson [et al.] // *Am. surg.* – 1946 . – V.123(3). – P.343–362.
125. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome / L. Brochard, F. Roudot-Thoraval, E. Roupie [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998 . – V.158. – P.1831–1838.
126. Tubeless combined high-frequency jet ventilation for laryngotracheal laser surgery in paediatric anaesthesia / G. Ihra, C. Hieber, S. Adel [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2000 . – April. - V.44. - Issue 4. - P.475–479.
127. Ventilator settings and gas exchange in respiratory distress syndrome / B. Lachmann, E. Danzmann, B. Haendly [et al.] // *Applied physiology in clinical respiratory care* / Prakash O.(edit). - Hague, M. Nijhoff pub, 1982 . – P. 141–176.
128. Vieillard-Baron A. Pressure-volume curves in acute respiratory distress syndrome / A. Vieillard-Baron, S. Prin, J.-M. Schmitt // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002 . - V.165. - №8. – P.1107–1112.
129. Villar J. The incidence of the adult respiratory distress syndrome / J. Villar, A.S. Slutsky // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989 . – V.140. – P.814–816.
130. Ware L.B. Acute respiratory distress syndrome / L.B. Ware, M.A. Matthay // *N. Engl. J. Med.* – 2000 . – V.342. – P.1334–1349.
131. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? / L. Gattinoni, P. Caironi, P. Pelosi [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000 . – V.14. – P.1701–1711.
132. Williams A. High frequency jet ventilation through the laryngeal mask airway in a critically obstructed airway / A. Williams, C. Ferguson // *Anaesthesia*. – 2008 . - December. - V.63. - Issue 12. - P.1369–1371.

133. Zar J.H. Biostatistical analysis / J.H. Zar. - Upper Saddle River. - NJ: Pearson Prentice-Hall. – 2010 . – 960 p.