

На правах рукописи

Бережной Сергей Григорьевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МНОГОУРОВНЕВОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ
ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Лукач Валерий Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Грицан Алексей Иванович

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИПО)

доктор медицинских наук, профессор

Шевченко Владимир Петровича

(Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, главный научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2015 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета по адресу: (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83; <http://www.ngmu.ru/dissertation/353>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Интенсивная терапия пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) остается одной из основных задач врача-реаниматолога. Сепсис и тяжелый сепсис, а также тяжелая сочетанная травма (ТСТ) являются основными факторами риска развития и основной причиной ОРДС – до 42 % случаев (Афонин А. Н., Мороз В. В., Карпун Н. А., 2009). На основании современных взглядов на этиологию и патогенез развития ОРДС с учетом новых знаний о морфологических изменениях паренхимы легких предложены разнообразные способы коррекции гипоксии, включающие в себя респираторные и нереспираторные методы (позиционная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация, экзогенные сурфактанты, селективные легочные вазодилататоры, перфторуглероды, антиоксиданты, антигипоксанты, противовоспалительные препараты и др.) (Марченков Ю. В. и соавт., 2009).

При всем многообразии применяемых сегодня методов значительная их часть несет временный положительный эффект (изменение газового состава крови, механики дыхания), практически не влияя на длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальность у пациентов с ОРДС. Применение некоторых агрессивных методик ИВЛ зачастую приводит к вентилятор-ассоциированным повреждениям, что ухудшает течение патологического процесса и прогноз для пациента (Лебединский К. М., Мазурок В. А., Нефёдов А. В., 2005; Сатишур О. Е., 2006).

Улучшение результатов лечения ОРДС может быть достигнуто за счет усовершенствования современных режимов вентиляции. В данной связи является перспективным использование у пациентов с тяжелым негомогенным повреждением легких, возникшим в результате воздействия различных повреждающих факторов (тяжелая сочетанная травма, деструктивный панкреатит, пневмонии), нового способа респираторной терапии – многоуровневой вентиляции легких (MLV), который основан на программируемом чередовании не менее трех уровней давления в дыхательных путях. Применение MLV базируется на динамическом наблюдении механических свойств легких и предполагает индивидуальный подход по

принципу «обратной связи» с пациентом.

Однако результатов исследований, оценивающих эффективность многоуровневой вентиляции легких у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, деструктивным панкреатитом и пневмонией, до настоящего времени не приведено. Обозначенный нами комплекс существующих проблем, касающийся применения MLV на интенсивном этапе лечения пациентов с ОРДС, и послужил главным мотивом для проведения этого исследования.

Цель исследования. Повышение эффективности комплексного лечения пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, возникшим в результате паренхиматозного повреждения легких под воздействием повреждающих факторов прямого и непрямого действия, посредством использования современных режимов заместительной респираторной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить изменения показателей гемодинамики, газового состава крови, механических свойств легких, сроки появления признаков органной дисфункции и клиническую эффективность применения многоуровневой искусственной вентиляции легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным прямыми и косвенными факторами, в сравнении с пациентами, получавшими искусственную вентиляцию легких в классическом режиме, а также выявить различия в течении острого респираторного дистресс-синдрома в зависимости от пускового события (тяжелая сочетанная травма, деструктивный панкреатит, пневмония).

2. Выявить факторы риска летального исхода и их диагностическую значимость у пациентов в различные сроки от манифестации острого респираторного дистресс-синдрома.

3. Обосновать и разработать алгоритм проведения многоуровневой вентиляции для лечения острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, деструктивным панкреатитом, пневмонией.

Научная новизна работы. Проведена оценка клинической эффективности и оптимизировано применение режима многоуровневой вентиляции легких у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, деструктивным

панкреатитом и пневмонией по сравнению с традиционно применяемыми методами респираторной поддержки.

Рассчитан риск летального исхода у пациентов с ОРДС на основании комплексного анализа показателей газового состава крови. Разработана математическая модель, отражающая вероятность летального исхода у пациентов, которым применялась респираторная поддержка в режимах CMV и PC, от показателей газового состава крови.

Практическая значимость результатов исследований. Определены клинические и лабораторные параметры (показатели газового состава крови, механические свойства легких), указывающие на необходимость использования режима MLV для сокращения сроков заместительной респираторной терапии, предупреждения развития синдрома ранней полиорганной недостаточности и прогноза летального исхода у пациентов с ОРДС, осложнившим течение тяжелой сочетанной травмы, деструктивного панкреатита, пневмонии.

Таковыми являются временная постоянная на вдохе и выдохе, сопротивление дыхательных путей, статический и динамический комплайнс, $AaDO_2$, респираторный индекс.

Изученный способ респираторной терапии позволяет уменьшить риск механического повреждения легких, сократить сроки проведения респираторной поддержки, создать условия для снижения летальности при лечении пациентов с ОРДС, возникшим в результате тяжелой сочетанной травмы, деструктивного панкреатита, пневмонии.

Заместительная респираторная поддержка при ОРДС с использованием режима MLV способствует повышению клинической эффективности интенсивной терапии у данной категории пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ОРДС, развившимся как осложнение тяжелой сочетанной травмы, деструктивного панкреатита, пневмонии, которым применяется многоуровневая искусственная вентиляция легких, при достижении нормальных значений показателей газового состава крови, степени внутрилегочного шунтирования и альвеоло-артериального градиента концентрации кислорода вероятность летального исхода составляет не более 12,5 %.

2. Применение многоуровневой искусственной вентиляции легких у пациентов с ОРДС при тяжелой сочетанной травме, деструктивном панкреатите, пневмонии улучшает вентиляционно-перфузионные отношения, положительно влияет на показатели газового состава крови по сравнению с применением традиционных методов респираторной поддержки, способствует снижению абсолютного риска летального исхода на 32,35 % и сокращению длительности респираторной поддержки на 31,00 %.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты работы внедрены в практику отделений реанимации и интенсивной терапии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1, Городской клинической больницы № 1 им. Кабанова А. Н. и Клинического медико-хирургического центра (г. Омск).

Апробация работы. Основные положения работы были доложены и обсуждены на 2-й Межрегиональной научно-практической конференции (Тюмень, 2011), на 7-й окружной научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов (Нижевартовск, 2011), на научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов Восточно-Казахстанской области (Усть-Каменогорск, 2011), на 14-й Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2012), на конференции «Современные технологии ИВЛ при острой дыхательной недостаточности» (Томск, 2012), на 7-м съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада (Санкт-Петербург, 2013), на Межрегиональной научно-практической конференции «Патофизиологические и клинические аспекты критических состояний» (Омск, 2013), на 4-м Международном конгрессе по респираторной поддержке (постерный доклад) (Красноярск, 2013), на заседании общества анестезиологов-реаниматологов (Омск, 2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на

152 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 31 таблицы и 14 рисунков. Указатель литературы представлен 289 источниками, из которых 242 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Автором произведен анализ литературы по теме диссертации, предложены цель и задачи исследования, разработана методология его выполнения. Личное участие автора заключалось в клиническом обследовании пациентов, проведении MLV, ведении медицинской документации, создании электронной базы данных. Лично автором проведена математическая обработка и статистический анализ всего клинического материала, проведена систематизация полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для гнойно-септических больных и клинко-диагностической лаборатории Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 (г. Омск), в отделении реанимации и интенсивной терапии Городской клинической больницы № 1 им. А. Н. Кабанова (г. Омск).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины с тяжелой сочетанной травмой при наличии признаков паренхиматозного повреждения легких «прямого» и «непрямого» генеза, подтверждённых с помощью лабораторных, инструментальных и клинических данных; мужчины и женщины с деструктивным панкреатитом при наличии признаков паренхиматозного повреждения легких, подтверждённых с помощью лабораторных, инструментальных и клинических данных; мужчины и женщины с пневмонией при наличии признаков паренхиматозного повреждения легких, подтверждённых с помощью лабораторных, инструментальных и клинических данных; наличие у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, деструктивным панкреатитом и пневмонией признаков шока на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи или в

стационаре; наличие признаков синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) согласно общепринятым критериям (ACCP/SCCM/PACXI); наличие у пациентов признаков нарушения оксигенации различной степени тяжести: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ при положительном давлении в конце выдоха (ПДКВ) или $CPAP \geq 5$ H₂O; наличие признаков выраженного нарушения вентиляционно-перфузионного отношения: $A-aDO_2 > 150$ мм рт. ст., $RI > 2,0$.

Критерии исключения из исследования: легкое течение сочетанной травмы, без клинических признаков дыхательной недостаточности; молниеносное развитие фатальной полиорганной недостаточности и летального исхода; терминальное состояние; наличие у пациентов, верифицированных ранее, хронической сердечной недостаточности, пороков сердца; наличие у пациентов, верифицированных ранее, хронических обструктивных заболеваний легких, легочного сердца; сопутствующая онкологическая патология.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

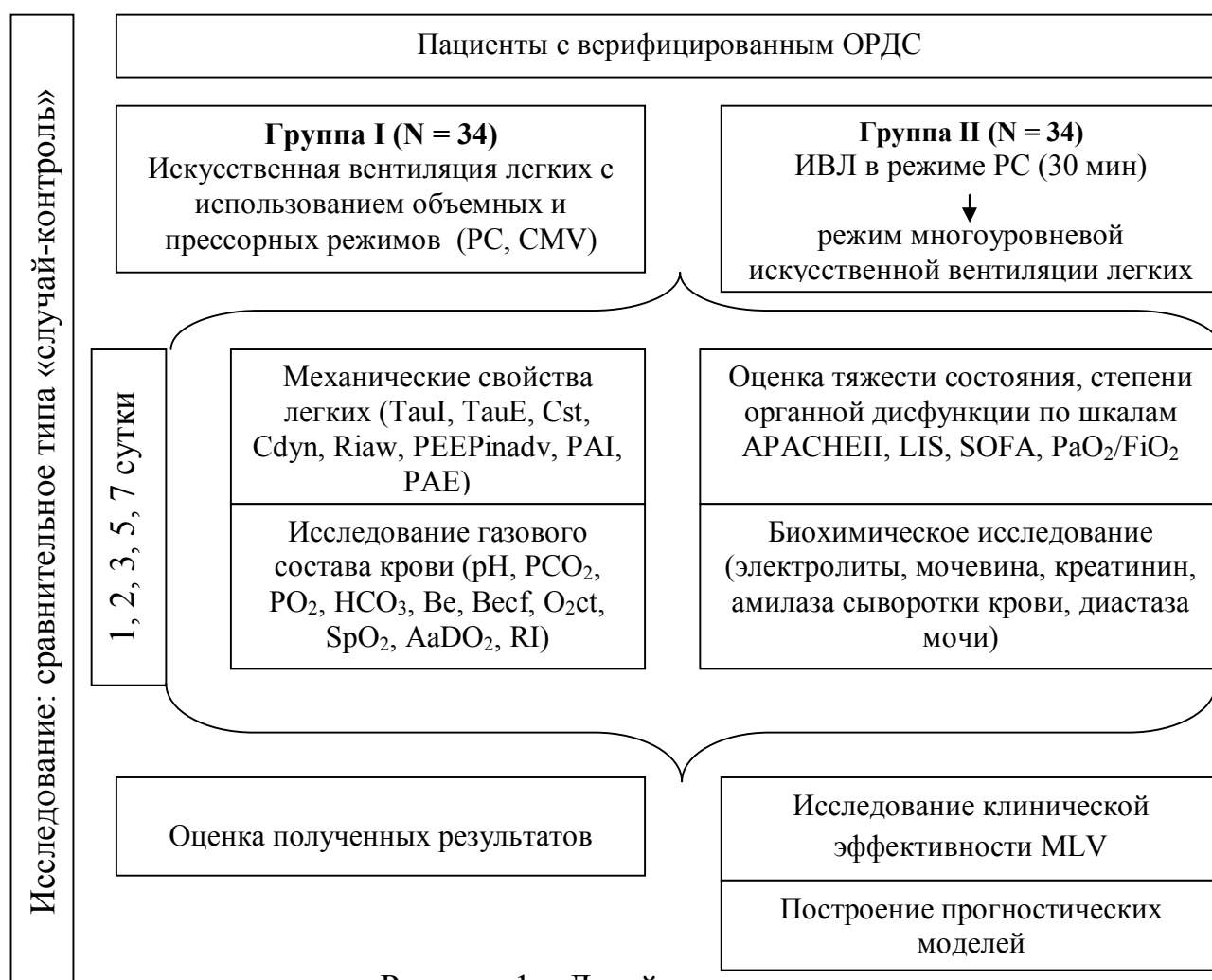


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Все исследования проводились с учетом Положения «Об юридических и этических принципах биологических исследований у человека».

С мая 2011 года по июнь 2013 года проводили обследование и лечение пациентов, поступивших в ОРИТ с верифицированным ОРДС с учетом критериев включения и исключения. В исследование включено 68 пациентов.

Всем пациентам проводили комплексное и индивидуальное лечение в соответствии с медико-экономическим стандартом. Лечение при ОРДС должно начинаться как можно раньше и быть направлено на протезирование дыхательной функции, поддержание адекватного газообмена и соответствующего уровня доставки кислорода, коррекцию гемодинамики и нормализацию ОЦК, проведение противошоковой терапии, профилактику и устранение органных расстройств, водно-электролитных нарушений, острых стрессовых язв, гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений.

При постановке диагноза основывались на критериях Американско-Европейской Согласительной Конференции по ОРДС 1994 года. С июня 2012 года принимали во внимание Берлинские критерии ОРДС: возникновение синдрома (новые симптомы или усугубление симптомов поражения легких) в пределах одной недели от момента действия известного причинного фактора; двусторонние затемнения, которые нельзя объяснить выпотом, ателектазом, узлами; механизм отека – дыхательную недостаточность нельзя объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью, нарушение оксигенации (гипоксия легкая: $200 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ при ПДКВ или $SPAP \geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$; умеренная: $100 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ при ПДКВ или $SPAP \geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$; тяжелая: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ при ПДКВ или $SPAP \geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$).

Минимальный объем выборки определен по номограмме Альтмана со следующими входными параметрами: предельная ошибка – 0,05; статистическая мощность исследования – 80 %; стандартизированное количественное отличие (СКО) по показателю «летальность в I и II группах» – 0,67; – и составил по 34 человека в каждой из групп.

Выделены две группы пациентов (1 : 1): в группе I (N = 34) проводилась ИВЛ классическими режимами согласно стратегии «протективной вентиляции». В группе II (N = 34) в течение первых 30 минут ИВЛ проводилась

в режиме Pressure Control с целью получения данных о механических свойствах легких пациента, в дальнейшем переходили в режим многоуровневой вентиляции легких. В I группе 20 мужчин и 14 женщин, во II группе – 18 мужчин и 16 женщин. Внутри групп пациентов распределили по подгруппам согласно нозологическим формам: в I и во II группе с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ) по 17 пациентов (50 %), с деструктивным панкреатитом – по 9 пациентов (26,5 %), с пневмонией – по 8 пациентов (23,5 %). Средний возраст ($31,4 \pm 4,9$) года в I группе и ($32,9 \pm 4,8$) года во II группе.

При поступлении оценивали состояние пациентов по шкалам APACHE II, SOFA, степень повреждения легочной ткани (LIS), коэффициент PaO_2/FiO_2 .

Плановые и неотложные полостные операции с ревизией и дренированием полостей, санацией очагов воспаления, иммобилизация при скелетной травме, первичная хирургическая обработка ран были произведены 24 пациентам I группы (70,5 %) и 26 – II группы (76 %).

При поступлении в отделение пациенты или уже находились на ИВЛ, или замещение дыхательной функции начиналось при проявлении признаков дыхательной недостаточности, в том числе подкрепленных данными лабораторных и инструментальных исследований.

Классическая ИВЛ проводилась аппаратами «Dräger Savina» (Германия), «Chirolog SV» (Словакия), «ZisLine MB 200» (Россия), в режимах CMV или PC, согласно концепции «протективной ИВЛ»: $PIP \leq 16$ смH₂O для обеспечения V_t – 6-8 мл/кг массы тела, $Ti:Te$ – 1:2 (1,5), частота дыхания 16–20 в минуту, $FiO_2 \geq 0,6$. Выбор ПДКВ осуществляли по кривой «p-Vt».

При $PaO_2/FiO_2 < 250$ в режиме вентиляции PC на фоне достаточной седации проводили маневр «открытия легких». Использовали рекомендуемые методики: «пошаговую» или одномоментное увеличение PIP до 40–50 смH₂O и уровня PEEP до 16–20 смH₂O.

У пациентов II группы ИВЛ осуществлялась с использованием MLV на основе режима PC сервоventилятором AURA (CHIRANA, Словакия). Перед переводом пациента в режим MLV в течение 30 минут проводилась вентиляция в режиме PC. За этот период на дисплей вентилятора выводились данные о механике легких в режиме on-line и средние значения за каждые 6 минут.

Регистрировали следующие параметры механики легких: постоянная времени вдоха и выдоха (τ_I и τ_E), пиковое альвеолярное давление (P_{AI}), среднее альвеолярное давление в конце выдоха (P_{AE}), $autoPEEP$, статический и динамический комплаинс (C_{st} , C_{dyn}), незластическое сопротивление (R_{iaw}).

На основании показателей τ_E , R_{iaw} и C_{st} , а также показателей газового состава крови проводилась настройка начальных параметров MLV: в режиме РС устанавливали давление поддержки (P_{ps}) и $PEEP$, частоту вентиляции. Затем «надстраивали» дополнительный уровень давления ($PEEP_{high}$) и частоту его повторения в минуту ($fPEEP_{ph}$) согласно разработанной для данной категории пациентов схемы применения MLV.

Определение газового состава крови и параметров КОС проводили анализатором газов крови EasyBloodGas (США). Особое внимание было обращено на альвеолярно-артериальный градиент кислорода ($AaDO_2$), респираторный индекс (RI), внутрилегочное шунтирование крови (Q_s/Q_t).

Для объективной оценки состояния органов грудной клетки применяли рентгенографию и МСКТ органов грудной клетки, ультразвуковое исследование плевральных и брюшной полостей.

Седацию осуществляли с использованием бензодиазепинов (сибазон), пропофола, тиопентала натрия; обезболивание – наркотическими препаратами (промедол), опиоидами центрального действия (трамадол), НПВС (кеторолак).

Поддержание гемодинамики обеспечивали инфузионной терапией под контролем ЦВД, инотропными препаратами (допамин 8-14 мкг/кг/мин). Большое значение уделяли проведению сбалансированной по объему и составу инфузионно-трансфузионной терапии (коллоидные и кристаллоидные растворы, свежезамороженная плазма, альбумин, эритроцитарная масса и ее компоненты). Препараты крови применяли строго по показаниям.

Профилактику тромбоэмболических расстройств у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, осуществляли применением антикоагулянтов прямого действия (низкофракционированный гепарин) или низкомолекулярных гепаринов (фрагмин, клексан 4000–8000 антиХа МЕ).

При отсутствии противопоказаний назначали сбалансированное энтеральное питание (1,5–2,0 л/сут.), после оперативных вмешательств на

органах брюшной полости в лечение вводили парентеральное питание («Нутрифлекс 70/180» 20–40 мг/кг, «Аминоплазмаль 10 %» до 20 мл/кг). Количество, сочетание компонентов, расчет калорий и путь введения питания определяли индивидуально. Профилактику стрессовых повреждений слизистой оболочки осуществляли ингибиторами протонного насоса (лосек 40–80 мг/сут).

Статистическую обработку материала проводили с использованием лицензионных программ MS EXEL 2007 for Windows, STATISTICA 6.

Для описания показателей в исследуемых группах использовали непараметрические показатели – медиана, верхний и нижний квартили.

Для исследования достоверности различий в количественных показателях в подгруппах I и II групп использовали коэффициент Краскела-Уоллиса (H), для исследования достоверности различий между I и II группами – коэффициент Манна-Уитни (Z), для исследования динамики показателей в I и II группах соответственно – коэффициент ANOVA с построением графиков типа «box and plots» для статистически значимых показателей. Для исследования достоверности различий между исследуемыми группами и подгруппами в качественных признаках использовали критерий хи-квадрат (χ^2); для сравнения малых групп (количество человек в одной из ячеек построенной четырехпольной таблицы менее 5) – критерий χ^2 с поправкой Бонферрони.

Исследование клинической эффективности MLV проводили по общепринятым критериям. Были рассчитаны: повышение относительной пользы, повышение абсолютной пользы, снижение относительного риска, снижение абсолютного риска, число пациентов, которых необходимо лечить методом с использованием MLV, чтобы достичь определенного эффекта или предотвратить неблагоприятный исход у одного пациента.

Для построения математической модели, отражающей вероятность летального исхода в зависимости от показателей газового состава крови, использовали метод логистической регрессии в программе NCSS 2004. Минимальный объем выборки для построения модели рассчитан по правилу «большого пальца» (Петри А., 2007) и составил 30 человек. Качество полученных моделей оценивалось при помощи построения ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всем пациентам, находившимся на лечении в отделении, проводился большой объем клинико-лабораторных и инструментальных исследований. С учетом динамики развития ОРДС были выбраны контрольные точки исследования: 1-е, 2-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки от начала развития заболевания.

В I группе пациентов в течение первых суток в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах статистически достоверные различия были выявлены при оценке PO_2 венозной крови: 63,50 (61,80; 68,70) ммоль/л у пациентов с ТСТ; 68,00 (56,90; 71,30) – с деструктивным панкреатитом; 73,70 (71,20; 77,63) – с пневмонией ($p = 0,028$, $N = 7,156$). Оценка тяжести по АРАСНЕ II при ТСТ составила 21,0 (18,0; 26,0) балла – вероятность летальности 38,9 (29,1; 56,9) %; у пациентов с деструктивным панкреатитом 19,0 (17,0; 21,0) балла – вероятность летальности 32,20 (26,20; 38,90) %; у пациентов с пневмонией 14,0 (11,0; 17,0) балла – вероятность летальности 18,7 (12,9; 17,0) % – и имела статистически достоверные различия в подгруппах ($p = 0,004$; $N = 10,869$).

На 2-е сутки в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах пациентов из I группы были выявлены статистически значимые различия в показателях HCO_3 в артериальной крови ($p = 0,002$, $N = 12,374$) и по показателю Cst – 0,49 (0,45; 0,51) в 1-й подгруппе; 0,46 (0,38; 0,50) во 2-й; 0,39 (0,35; 0,45) в 3-й ($N = 9,669$; $p = 0,008$).

По остальным показателям у пациентов I группы за время исследования статистически значимых различий в подгруппах 1-й, 2-й и 3-й выявлено не было.

При сравнении в динамике данных лабораторно-инструментальных исследований у пациентов I группы обращает на себя внимание тенденция к уменьшению подгрупповой вариабельности показателей газового состава крови и к увеличению различий в показателях механики легких в подгруппах.

В динамике имели место статистически значимые увеличения показателей $AaDO_2$ и RI, что говорит о нарушении вентиляционно-перфузионных отношений и увеличении шунта. Выявленная отрицательная динамика механики легких на фоне повышающегося давления в дыхательных путях характеризуется сохраняющейся недостаточной эластичностью паренхимы в ответ на механическую вентиляцию: достоверно выявлены

изменения в динамике показателей Cst в сторону его уменьшения, увеличение R_{iaw} и значения РЕЕР, снижение минутной вентиляции и увеличение P_{aw} .

По оценкам состояния пациентов по шкале SOFA, LIS и коэффициенту оксигенации PaO_2/FiO_2 отмечалась достоверная отрицательная динамика. Имело место достоверное снижение диастолического и среднего АД.

У пациентов II группы на 1-е сутки в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах были выявлены статистически достоверные различия по показателям шкалы APACHE II: у пациентов с ТСТ 21,0 (20,0; 22,0) балла – вероятность летальности 38,9 (35,5; 42,4) %; с деструктивным панкреатитом 20,0 (19,0; 20,0) балла – вероятность летальности 35,5 (32,2; 35,5) %; с пневмонией 16,5 (16,0; 17,7) балла – вероятность летальности 24,9 (23,5; 28,5) % ($p = 0,0102$; $N = 9,176$).

На 2-е сутки статистически достоверные различия были выявлены при оценке рН артериальной ($p = 0,0038$, $N = 11,15$) и венозной крови ($p = 0,006$, $N = 9,99$), по значению PaO_2 ($p = 0,028$, $N = 7,13$), SpO_2 в артериальной крови ($p = 0,033$, $N = 6,78$) и RI ($p = 0,033$, $N = 6,82$). Статистически достоверно отличались показатели $TauI$ ($p = 0,013$, $N = 8,62$) и $TauE$ ($p = 0,001$, $N = 13,45$), Cst ($p = 0,003$, $N = 11,29$). В подгруппах выявлены статистически достоверные различия по коэффициенту PaO_2/FiO_2 : у пациентов с ТСТ – 228 (155; 277), с деструктивным панкреатитом – 158 (134; 165), с пневмонией – 130 (110; 151) ($p = 0,012$, $N = 8,84$).

На 3-и сутки в подгруппах при исследовании механики легких достоверно различались показатели $TauI$ ($p = 0,007$; $N = 9,86$) и $TauE$ ($p = 0,004$; $N = 10,87$), Cst ($p = 0,0036$; $N = 11,23$) и R_{iaw} ($p = 0,022$; $N = 7,58$).

На 5-е сутки механические свойства легких у пациентов с MLV достоверно различались в исследуемых подгруппах по показателям: $TauI$ ($p = 0,0078$, $N = 9,71$) и $TauE$ ($p = 0,029$, $N = 7,04$), P_{rc} ($p = 0,020$, $N = 7,77$).

По остальным показателям у пациентов II группы за время исследования статистически значимых различий в подгруппах 1-й, 2-й и 3-й выявлено не было.

При сравнении в динамике лабораторно-инструментальных показателей пациентов II группы обращает на себя внимание максимальная положительная динамика как по показателям газового состава крови и механических свойств легких, так и по результатам исследования параметров гемодинамики,

показателей шкал SOFA, LIS и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ преимущественно на 5–7-е сутки; в этот период отмечалось также максимальное и статистически достоверное отличие по указанным показателям от показателей пациентов I группы.

Со стороны показателей газового состава крови у пациентов II группы в динамике за 7 суток применения MLV выявлены статистически значимые улучшения по параметрам pH артериальной и венозной крови, PCO_2 в артериальной и венозной крови, PO_2 в артериальной и венозной крови, O_2ct в артериальной крови, показателям AaDO_2 , RI, Qs/Qt .

Выявленные изменения говорят об улучшении вентиляционно-перфузионных отношений за счет снижения шунтового кровотока, улучшении проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны, компенсации метаболических и дыхательных расстройств у пациентов.

Получены достоверные данные об увеличении эластичности легких и улучшении наполнения дыхательными газами здоровых и поврежденных участков легких: в лучшую сторону изменились показатели биомеханических свойств легких – TauI и TauE , Cst, Cdyn, Riaw, AutoPEEP, внутриальвеолярное давление, параметры вентиляции (Ppc , PEEP, PEEPh, Vt , MV, Paw).

При характеристике степени органной дисфункции отмечается улучшение состояния по шкале SOFA, индексу LIS и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Применение MLV сопровождалось поддержанием стабильной гемодинамики.

При сравнении результатов исследования у пациентов I и II групп выявлены выраженные начальные нарушения механики легких у пациентов II группы, обуславливающие нарушения газового состава крови высокой степени у этих пациентов. Следовательно, при поступлении у пациентов II группы степень органной дисфункции и тяжесть состояния были более выражены.

Тенденция к положительной динамике показателей газообмена и механики легких более четко обнаруживается к концу 2-х – началу 3-х суток от начала лечения. На 3-и сутки об этом говорят изменения параметров ИВЛ с тенденцией к малообъемной вентиляции и ограничению применения больших значений давления поддержки во II группе по сравнению с пациентами I группы. При межгрупповом сравнении отмечается уменьшение степени

органной дисфункции и степени повреждения легких во II группе; рост коэффициента PaO_2/FiO_2 и понижение $AaDO_2$ говорят об улучшении вентиляционно-перфузионных отношений и снижении степени шунтирования.

На 5-е и 7-е сутки положительное действие MLV у пациентов с ОРДС подтверждается стойкими изменениями механики легких, что говорит об увеличении степени проникновения дыхательной смеси в поврежденные бронхоальвеолярные комплексы, повышении эластичности легких и улучшении газообмена, что способствует дальнейшему снижению вероятности гипоксического поражения органов и восстановлению их функции.

При сравнении показателей в динамике выявлена статистически достоверная корреляционная связь благоприятного исхода с показателями газового состава артериальной и венозной крови.

Для оценки влияния газового состава крови на исход заболевания на 5-е и 7-е сутки соответственно построены математические модели логистической регрессии. В качестве предикторов модели взяты показатели газов крови, имеющие статистически значимую корреляционную связь с исходом заболевания ($p < 0,05$, коэффициент корреляции Спирмена).

Для построения математической модели, отражающей вероятность летального исхода на основании данных газового состава крови у пациентов в режимах CMV и PC на 5-е сутки, использованы показатели: PCO_2 ($R = 0,43$; $t = 2,70$; $p = 0,01$), PO_2 ($R = 0,40$; $t = 2,48$; $p = 0,02$) и Qs/Qt ($R = 0,50$; $t = 3,25$; $p = 0,002$).

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$X = -4,19 + 0,09 \times (PCO_2) - 0,02 \times (PO_2) + 0,14 \times (Qs/Qt, \%)$$

$$P = \frac{e^X}{1 + e^X},$$

где P – вероятность развития летального исхода, в долях от единицы;

e – константа, основание натурального логарифма, $e = 2,78$.

Качество полученной математической модели исследовалось при помощи проведения ROC-анализа и вычисления площади под ROC-кривой (рисунок 2).

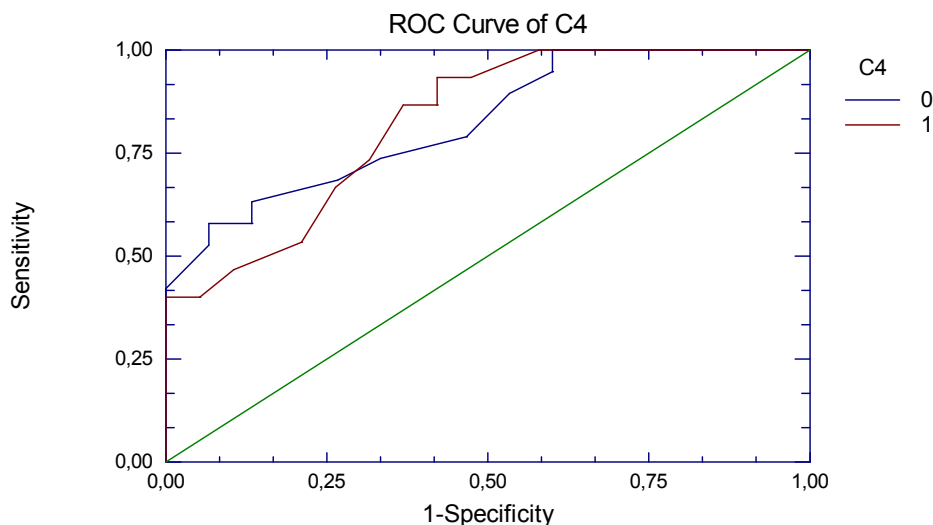


Рисунок 2 – ROC-кривая для оценки качества полученной модели

Площадь под ROC-кривой составила 0,82, что говорит о «хорошем» качестве полученной математической модели.

Для построения математической модели, отражающей вероятность летального исхода на основании данных газового состава крови у пациентов в режимах CMV и PC на 7-е сутки, использованы показатели: pCO_2 ($R = 0,47$; $t = 2,98$; $p = 0,006$), $AaDO_2$ ($R = 0,42$; $t = 2,59$; $p = 0,014$) и Qs/Qt ($R = 0,43$; $t = 2,71$; $p = 0,01$).

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$X = -4,78 + 0,07 \times (PCO_2) + 0,004 \times (AaDO_2) + 0,06 \times (Qs/Qt, \%)$$

$$P = \frac{e^X}{1 + e^X},$$

где P – вероятность развития летального исхода, в долях от единицы;

e – константа, основание натурального логарифма, $e = 2,78$.

Качество полученной математической модели исследовалось при помощи проведения ROC-анализа и вычисления площади под ROC-кривой (рисунок 3).

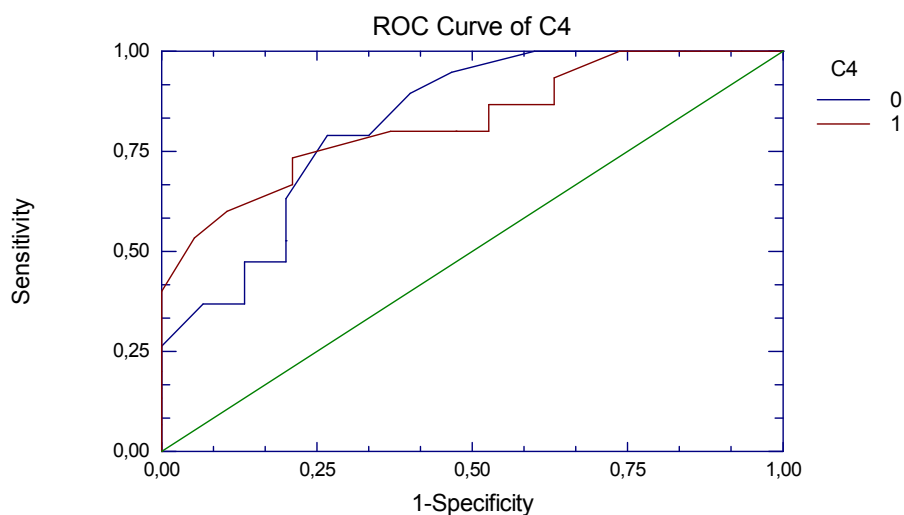


Рисунок 3 – ROC-кривая для оценки качества полученной модели

Площадь под ROC-кривой составила 0,82, что говорит о «хорошем» качестве полученной математической модели.

В I группе пациентов переведено в профильное отделение 15 человек, умерло 19 человек; во II группе, где применялся режим MLV, переведено в профильное отделение 24 пациента, умерло 10 человек ($\chi^2 = 7,43$; $p < 0,05$). В I группе 28-дневная летальность составила 55,88 %, во II – 29,41 %. Длительность ИВЛ у выживших пациентов I группы – 358 (239; 609) часов, во II группе – 219 (144; 253) часов ($Z = 3,126$; $p = 0,0017$). Имеет место статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение длительности ИВЛ у пациентов в случае применения MLV.

Анализ клинической эффективности применения MLV проводился согласно общепринятым требованиям. Использование вентиляции легких в режиме MLV позволяет повысить абсолютную пользу и снизить абсолютный риск летального исхода на 32,35 %, а также повысить относительную пользу лечения на 73,32 % и снизить относительный риск летального исхода на 57,89 %, увеличивая выживаемость пациентов с данной патологией в 3 раза.

На основании полученных данных разработали схему использования MLV при ОРДС у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, деструктивным панкреатитом, пневмонией (рисунок 4).

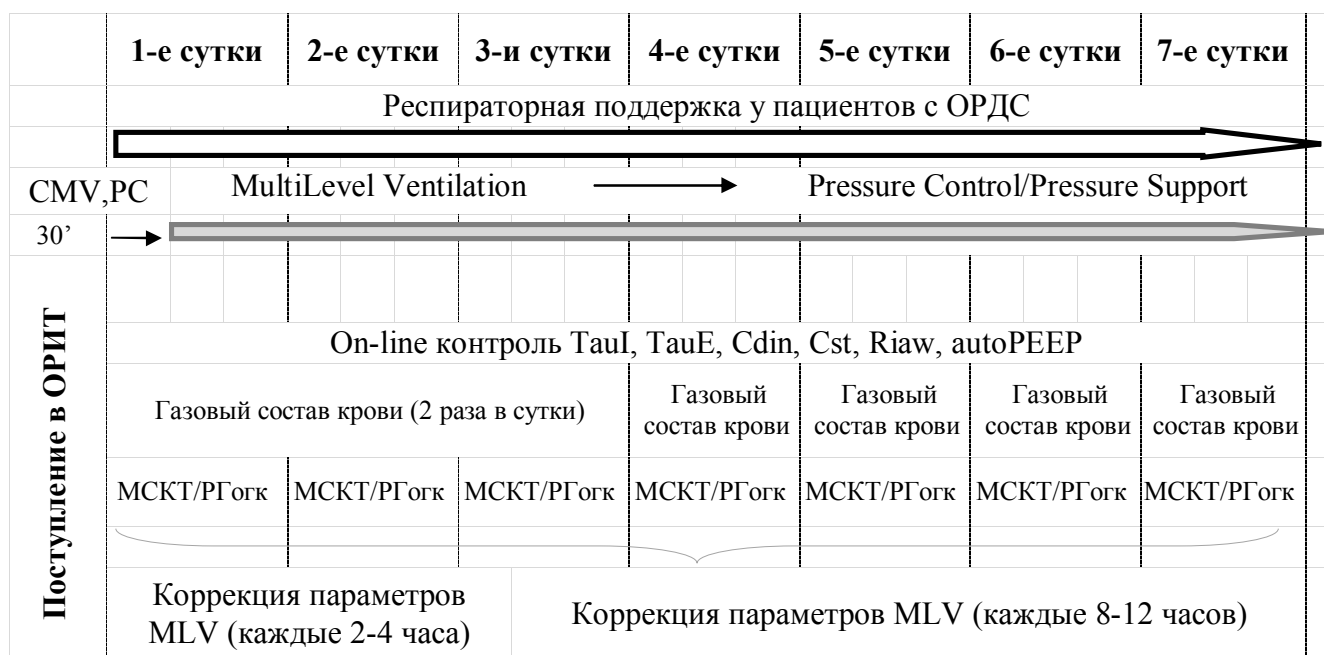


Рисунок 4 – Схема проведения MLV и периодичности лабораторно-инструментальных исследований

1. При поступлении в ОРИТ проводится анализ газового состава крови, рентгенологическое или МСКТ исследование органов грудной клетки, оценивается состояние механических свойств легких (TauE, TauI, Cst, Riaw).

2. Первые 30 минут проводится вентиляция в режиме PC, на экран вентилятора выводятся показатели респираторной механики. На основании полученных данных (TauE, Cst, Riaw) и с учетом газового состава крови устанавливаются первоначальные параметры MLV ($FiO_2 \leq 0,55-0,6$).

3. Показатели $TauE < 0,4$ сек, $Cst < 0,4$ л/кПа, $Riaw > 0,6$ кПа/л/сек, $PaO_2 < 70$ мм рт. ст., $AaDO_2 > 250$ мм рт. ст., $RI > 2,0$, $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт. ст. должны являться показанием для MLV, независимо от состояния гемодинамики и данных инструментального исследования.

4. В режиме PC устанавливаются P_{rc} и PEEP, частота, длительность вдоха (Ti %). Для активации MLV необходимо установить значение PEEP_{high} (не должно превышать $\frac{1}{2} P_{rc}$, ≤ 5 смH₂O) и fPEEP_h (не более $\frac{1}{2}$ частоты PC).

5. Первые 24-48 часов контроль газового состава крови проводится через 8-12 часов, показатели респираторной механики оцениваются непрерывно, каждые 2-4 часа – коррекция параметров. Ежедневно рентгенография или

МСКТ органов грудной клетки.

6. В дальнейшем – контроль газового состава крови каждые 12-24 часа, через 8-12 часов производится коррекция параметров вентиляции.

7. В случае положительной динамики и нормализации газового состава крови ($TauE > 0,65$ сек, $Cst > 0,6$ л/кПа, $Riaw > 0,5$ кПа/л/сек, $PaO_2 > 90$ мм рт. ст., $AaDO_2 < 150$ мм рт. ст., $RI < 2,0$; $Qs/Qt < 10$ % при $FiO_2 \leq 0,3-0,35$), пациенты переводятся в режим РС, либо на вспомогательные режимы вентиляции.

ВЫВОДЫ

1. Независимо от пускового фактора, применение многоуровневой вентиляции у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом к 3-м суткам сопровождается статистически значимой стабилизацией гемодинамических показателей, нормализацией показателей газового состава крови, улучшением механических свойств легких по сравнению с использованием классической вентиляции с контролем по объему и давлению..

2. Использование многоуровневой искусственной вентиляции легких позволяет повысить абсолютную пользу и снизить абсолютный риск летального исхода на 32,35%, а также повысить относительную пользу лечения на 73,32% и снизить относительный риск летального исхода на 57,89%.

3. Исходя из математического расчета на 5-е сутки лечения вероятность летального исхода у пациентов с ОРДС прямо пропорциональна росту значения PCO_2 артериальной крови и степени шунтирования и обратно пропорциональна уровню pO_2 в артериальной крови и составляет 12,0 % при $PCO_2 = 33$ мм рт. ст., $PO_2 = 80$ мм рт. ст. и $Fshunt = 4$ % и более 50 % при $PCO_2 = 45$ мм рт. ст., $PO_2 = 70$ мм рт. ст. и $Fshunt = 10$ %. На 7-е сутки – прямо пропорциональна росту значения PCO_2 , уровню $AaDO_2$ в артериальной крови и степени шунтирования и составляет 12,4 % при $PCO_2 = 33$ мм рт. ст., $AaDO_2 = 30$ мм рт. ст. и $Fshunt = 4$ % и более 50 % при $PCO_2 = 45$ мм рт. ст., $AaDO_2 = 225$ мм рт. ст. и $Fshunt = 10$ %.

4. Алгоритм оптимизации ИВЛ у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, разработанный на основе комплексной оценки

показателей механики легких и газового состава крови, позволяет повысить клиническую эффективность интенсивной терапии и выживаемость пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, который стал следствием тяжелой сочетанной травмы, деструктивного панкреатита, пневмонии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бережной, С. Г.** Респираторная поддержка с использованием многоуровневой вентиляции легких у больных при критических состояниях с системной воспалительной реакцией / **С. Г. Бережной, В. Н. Лукач, А. В. Глущенко** // **Анестезиология и реаниматология.** – 2012. – № 2. – С. 55–58.

2. Оценка показателей кислородного статуса у пациентов в критическом состоянии с системной воспалительной реакцией / **С. Г. Бережной, В. Н. Лукач, П. В. Цыганков, Н. С. Малая, Т. Ю. Фурманова** // **Анестезиология и реаниматология.** – 2013. – № 3. – С. 35–40.

3. **Бережной, С. Г.** Сравнительная оценка показателей кислородного статуса у пациентов в критическом состоянии при использовании трехуровневой вентиляции / **С. Г. Бережной, В. Н. Лукач, А. В. Глущенко** // **Омский научный вестник.** – 2013. – №1 (116). – С.51–52.

4. Респираторная поддержка с использованием многоуровневой вентиляции легких у больных в критических состояниях с системной воспалительной реакцией / **С. Г. Бережной, В. Н. Лукач, А. В. Глущенко** // 4-й Международный Конгресс по респираторной поддержке : тезисы научных работ. – Красноярск, 2013. – С. 6–7.

5. Многоуровневая искусственная вентиляция легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом / **С. Г. Бережной, В. Н. Лукач, А. В. Глущенко, И. В. Возная** // Избранные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии : материалы научно-практической конференции. – Москва, 2014. – С.5–6.

6. Оптимизация респираторной поддержки пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом в результате использования многоуровневой вентиляции легких / **С. Г. Бережной, Н. В. Говорова, В. Н. Лукач, И. В. Возная** // 14-й Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы научных работ . – Казань, 2014. – С.47–48.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБЛ	– искусственная вентиляция легких
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ТСТ	– тяжелая сочетанная травма
AaDO ₂	– альвеоло-артериальный градиент кислорода
AaDO ₂	– альвеоло-артериальный градиент кислорода
APACHE II	– шкала оценки тяжести состояния (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)
AutoPEEP	– остаточное положительное давление в конце выдоха
CMV	– принудительная искусственная вентиляция с контролем по объему
CPAP	– постоянное положительное давление в дыхательных путях
Cst	– статический торакопульмональный комплайнс
SOFA	– шкала оценки органной дисфункции (Sepsis-related Organ Failure)
LIS	– шкала оценки степени повреждения легких (Lung Injury Score)
FiO ₂	– содержание кислорода во вдыхаемой смеси
fPEEP _h	– частота дополнительного уровня давления PEEP _h
MLV	– многоуровневая вентиляция легких (Multilevel Ventilation)
PaO ₂	– парциальное давление кислорода в артериальной крови
PaO ₂ /FiO ₂	– коэффициент оксигенации
PaCO ₂	– парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
Paw	– давление в дыхательных путях
PC	– принудительная искусственная вентиляция с контролем по давлению
PEEP	– положительное давление в конце выдоха
PEEP _h	– дополнительный уровень положительного давления в конце выдоха
PIP	– пиковое давление на вдохе
Qs/Q _t	– внутрилегочный шунт
RI	– респираторный индекс
Riaw	– сопротивление дыхательных путей
SpO ₂	– насыщение крови кислородом
Tau _E	– временная постоянная (константа) на выдохе
Tau _I	– временная постоянная (константа) на вдохе