

Рыбка Михаил Михайлович

**ПРИМЕНЕНИЕ ОКСИДА АЗОТА, ЭКЗОГЕННОГО
СУРФАКТАНТА И МАНЁВРОВ РЕКРУТИРОВАНИЯ
АЛЬВЕОЛ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ
ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЁГКИХ
У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.**

14.00.37 - анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2008г.

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Научные руководители:

Академик РАМН, профессор

Бокерия Л.А.

Доктор медицинских наук, профессор

Лобачёва Г.В.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,

заведующий отделением анестезиологии и реанимации

федерального государственного учреждения

«Научно-исследовательский институт трансплантологии

и искусственных органов Росмедтехнологий»

Козлов И.А.

Доктор медицинских наук,

руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии

Института коронарной и сосудистой хирургии

Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии

им. А.Н. Бакулева РАМН

Никитин Е.С.

Ведущее учреждение – Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2008 года в «___» часов, на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 по защите диссертаций при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (117931, Москва, Рублёвское шоссе, д. 135, конференц-зал № __).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

Автореферат разослан «___» _____ 2008 г.

Учёный секретарь Диссертационного Совета,

доктор медицинских наук

Газизова Д.Ш.

Актуальность проблемы.

По данным литературы синдром острого повреждения лёгких развивается после операций на открытом сердце в 1-8,6 % случаев (Ерёменко А.А. и др., 2006; Mack M.J. et al., 2004). Летальность при данном осложнении составляет 30-60 % (Осовских В.В. и др., 2001; Agarwal R. et al., 2006 и др.). При сочетании СОПЛ/РДСВ с полиорганной недостаточностью летальность еще выше - 70-90%.

Целесообразность применения оксида азота при СОПЛ в настоящее время признаётся большинством исследователей (Шумаков В.И., Козлов И.А., 2000; Харькин А.В., Лобачева Г.В., 2000; Taylor R.W. et al., 2006; McClintock D.E. et al., 2007).

Практически все исследователи сообщают об улучшении оксигенации в ответ на ингаляцию NO (Taylor R.W. et al., 2004; Griffiths M.J.D. et al., 2005). Однако нет единого мнения в отношении оптимальных доз ингаляционного оксида азота. Одни исследователи считают, что при РДСВ эффективно действует концентрация NO в дозе 2 –5 ppm и дальнейшее ее увеличение не приводит к улучшению оксигенации (Taylor R.W. et al., 2004). Другие же считают, что более высокие дозы ингаляционного NO могут быть необходимы для улучшения исхода при РДСВ, аргументируя это тем, что средняя доза ингаляционного NO необходимая для снижения давления в ЛА должна быть не менее 35 ppm (Griffiths M.J.D. et al., 2005).

При СОПЛ возникает вторичный дефицит сурфактанта, обусловленный изменениями в его количественном и качественном составе (Spragg R. 2000). Вторичный дефицит сурфактанта ведет к нарушению механики дыхания и утрате защитных механизмов сурфактанта по отношению к альвеолярным структурам.

Применение экзогенного сурфактанта давно стало стандартом в терапии респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Данные зарубежных и отечественных авторов об использовании экзогенного сурфактанта в комплексной терапии СОПЛ у взрослых пациентов не столь однозначны (Spragg R.G., 2003). Это в наибольшей степени обусловлено использованием различных типов сурфактантов. Как правило, синтетически произведенные и не содержащие сурфактант-ассоциированных белков, препараты оказываются менее эффективными, чем природные, выделенные из лёгких млекопитающих (Осовских В.В. и др., 2001; Шумаков В.И. и др., 2001; Spragg R.G., 2003 Frerichs I. et al., 2006). Наиболее существенными вопросами, возникающими при попытках использования заместительной терапии сурфактанта в лечении СОПЛ, являются способы введения, дозы и длительность применения

Неравномерность поражения легочной ткани и формирование множества микроателектазов при СОПЛ диктуют необходимость применения рекрутирующей ИВЛ в соответствии с концепцией «открытых лёгких» (Lachman B, 1992; Fan E., 2005). При этом спавшиеся альвеолы рекрутируются в газообмен высоким давлением вдоха (40-70 см.вод.ст.), а затем поддерживаются в расправленном состоянии за счет ПДКВ на 2-3 см.вод.ст. выше точки нижнего изгиба на кривой объём-давление (Barbas C.S. et al 2003).

В связи с тем, что оксид азота действует на сосуды только в вентилируемых альвеолах, представляет интерес сочетание ингаляции NO с заместительной терапией экзогенным сурфактантом при СОПЛ. Отмечается их синергизм в этой ситуации: сурфактант позволяет поддерживать воздушность альвеол, а оксид азота вызывает в этих альвеолах вазодилатацию, что в сумме приводит к улучшению оксигенации. Введение сурфактанта должно также усиливать и

закреплять эффект манёвров рекрутирования альвеол. Однако данные о совместном применении ингаляционного NO, экзогенного сурфактанта и протективной ИВЛ с манёврами рекрутирования альвеол в комплексной терапии СОПЛ в зарубежной и отечественной литературе практически отсутствуют. Вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель и задачи исследования.

Цель настоящего исследования – оценить эффективность современных методов респираторной терапии при синдроме острого повреждения лёгких и определить влияние оксида азота, экзогенного сурфактанта и манёвров рекрутирования альвеол на оксигенирующую функцию и механические свойства лёгких у больных с СОПЛ после кардиохирургических вмешательств.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Изучить влияние ингаляции оксида азота на газообмен и механику дыхания у больных с СОПЛ, развившимся после кардиохирургических вмешательств.
2. Изучить влияние экзогенного сурфактанта на респираторную функцию и механические свойства лёгких у больных с СОПЛ после операций на открытом сердце.
3. Сравнить влияние на газообмен, механические свойства легких и длительность вентиляции респираторной терапии с оксидом азота и респираторной терапии с оксидом азота и введением экзогенного сурфактанта у больных с СОПЛ.
4. Оценить эффективность воздействия на газообмен, механические свойства легких и длительность вентиляции при дополнении комплекса респираторной терапии СОПЛ манёврами рекрутирования альвеол.

Научная новизна.

1. Проведена сравнительная оценка эффективности воздействия на газообмен и механические свойства легких ИВЛ с ингаляцией оксида азота и эндобронхиального введения экзогенного сурфактанта у больных с СОПЛ, развившимся в послеоперационном периоде.
2. Впервые изучено влияние ингаляции оксида и экзогенного сурфактанта на механические свойства лёгких, газообмен и продолжительность ИВЛ у пациентов с СОПЛ, развившимся после кардиохирургических вмешательств.
3. Представлен практический опыт терапии РДСВ с использованием оксида азота и эндобронхиальным введением экзогенного сурфактанта.
4. Впервые в нашей стране разработана и научно аргументирована схема применения рекрутирующей ИВЛ в сочетании с ингаляцией оксида азота и эндобронхиальным введением экзогенного сурфактанта.

Практическая ценность работы.

1. Полученные данные о влиянии ингаляции оксида азота и эндобронхиального введения экзогенного сурфактанта на механические свойства лёгких, газообмен и течение послеоперационного периода у пациентов с СОПЛ, развившимся после кардиохирургических вмешательств, позволяют применять комбинацию ингаляции оксида азота (II) и введения экзогенного сурфактанта как патогенетическое средство терапии РДСВ.
2. Применение протективной ИВЛ, маневров рекрутирования альвеол, ингаляции оксида азота и эндобронхиального введения экзогенного сурфактанта позволяет добиться более быстрого улучшения оксигенации и биомеханики дыхания при значительном уменьшении количества применяемого сурфактанта.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ингаляция оксида азота у больных СОПЛ приводит к улучшению оксигенирующей способности лёгких, росту PaO_2 , SaO_2 , снижению ИПЛ, но не сказывается на механических свойствах лёгочной ткани.
2. Использование в комплексной терапии СОПЛ экзогенного сурфактанта на фоне протективной ИВЛ и ингаляции оксида азота приводит к росту PaO_2 , SaO_2 при одновременном увеличении комплаенса лёгочной ткани.
3. Заместительная терапия экзогенным сурфактантом в сочетании с ингаляцией оксида азота и протективной вентиляцией сокращает длительность проведения ИВЛ у больных СОПЛ (с $16,18 \pm 8,41$ суток без применения экзогенного сурфактанта до $11,42 \pm 4,70$ суток при его использовании).
4. При включении в комплексную респираторную терапию СОПЛ манёвров рекрутирования альвеол быстрее восстанавливается оксигенирующая способность и механические свойства лёгких и уменьшается суммарная доза вводимого сурфактанта.

Реализация результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику и применяются в отделении реанимации и интенсивной терапии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Результаты настоящего исследования могут быть использованы в клинической практике кардиохирургических центров и хирургических клиник другого профиля Российской Федерации.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены 1 февраля 2007 года на объединённой конференции отделений реанимации и

интенсивной терапии, неотложной хирургии приобретённых пороков сердца, реконструктивной хирургии приобретённых пороков сердца, рентгенодиагностического отдела и отдела клинической лабораторной диагностики НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Объём и структура работы

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 54 отечественных и 207 зарубежных источников.

Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, содержит 11 рисунков, 22 таблицы, 9 диаграмм и 1 схему.

Основное содержание работы

Методы исследования и клиническая характеристика больных

Всего в исследование вошли 63 пациента, прооперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения, у которых течение послеоперационного периода осложнилось развитием СОПЛ.

У всех прооперированных пациентов применялся стандартный протокол анестезиологического пособия, принятый в клинике. У трех пациентов оперативное вмешательство было выполнено повторно.

В первую группу было включено 20 пациентов, среди них мужчин – 14, женщин – 6. Средний возраст составил $56,7 \pm 10,8$ лет. Средняя длительность ИК – $175,0 \pm 67,2$ минут, а длительность пережатия аорты – $119,9 \pm 50,9$ минут.

Во вторую группу вошло 25 пациентов, среди них мужчин – 13, женщин – 12. Средний возраст составил $55,3 \pm 10,2$ лет. Среднее время

ИК $182,9 \pm 72,0$ минут, а среднее время пережатия аорты $124,1 \pm 53,6$ минут.

Наиболее вероятными причинами развития СОПЛ у пациентов обеих групп стали: длительная перфузия (31%), массивная кровопотеря и кровезамещение (24%), острая сердечная недостаточность (22%), и инфекционные осложнения (22%). У большинства пациентов СОПЛ был компонентом СПОН. У всех пациентов существовала различной степени выраженности ОШН или ХСН, требующая КТП.

Пациентам этих двух групп проводилась комплексная респираторная терапия СОПЛ, включающая ингаляцию оксида азота, введение экзогенного сурфактанта и проведение ИВЛ по протективной стратегии. У пациентов второй группы она была дополнена проведением маневров рекрутирования альвеол.

Контрольную группу составили ретроспективно отобранные 18 пациентов с СОПЛ, развившимся после кардиохирургических вмешательств, среди них мужчин – 11, женщин – 7. Средний возраст составил $55,8 \pm 11,2$ лет. Среднее время ИК $179,5 \pm 74,3$ минут, а среднее время пережатия аорты $122,8 \pm 51,5$ минут. Все они получали ИВЛ, проводимую по протективной стратегии и ингаляцию оксида азота.

Всем больным ИВЛ проводилась респиратором Bear 1000 (Alien, Canada). Дыхательный объём устанавливался из расчёта 6-8 мл/кг должной массы тела. Частота дыхания составляла 16-18 в мин и корректировалась по уровню $PaCO_2$. Начальный уровень РЕЕР определялся с учётом нижней точки изгиба P-V кривой (на 2-3 см.вод.ст. выше LIP), после чего коррекция РЕЕР проводилась с учётом состояния газообмена и гемодинамики.

Главная опасность при проведении маневров рекрутирования альвеол - развитие синдрома утечки воздуха, поэтому обязательным условием была глубокая седация и миорелаксация пациента. Затем после перевода респиратора в режим СРАР производился вдох в режиме ручного управления и устанавливался РЕЕР на уровне 35-45 см вод. ст. в течение 20-30 секунд в зависимости от реакции гемодинамики пациент на данную манипуляцию. Контроль гемодинамики включал прямое измерение АД, мониторинг ЭКГ и пульсоксиметрию. Критерием эффективности выполнения такого манёвра является рост оксигенации, увеличение комплаенса легких, увеличение ДО при том же давлении переключения (режим PCV) или снижение PIP в режиме SIMV. Данная методика хотя и отличается от общепринятой была применена, так как представляется более щадящей по своему влиянию на правые отделы сердца и ткань лёгких. Во-первых, она не сопряжена с подъёмами PIP до 70 см вод. ст., во-вторых, относительно длительный подъём РЕЕР способствует уменьшению количества интерстициальной жидкости в лёгких, неизбежно избыточному при СОПЛ и СН.

Все больные получали ингаляцию оксида азота, произведенного в России компанией «AGA» с помощью дозирующих устройств интегрированных в аппараты ИВЛ. Проводился контроль содержания оксида и диоксида азота во вдыхаемой газовой смеси. Начальная концентрация оксида азота во вдыхаемой газовой смеси устанавливалась на уровне 8 ppm у всех пациентов, а далее титровалась в большую или меньшую сторону до достижения максимального терапевтического эффекта. Таковым считали максимальное значение PaO₂ и SaO₂ при одном и том же режиме ИВЛ.

Принципиально важным является раннее (не позднее первых суток) начало заместительной терапии. Введению сурфактанта всегда

предшествовала тщательная санация ТБД с помощью бронхоскопа. Бронхоскопия выполнялась через специальный коннектор между тройником контура и интубационной трубкой, содержащий силиконовую манжету, что позволяло не терять ПДКВ во время манипуляции, и, соответственно, избежать эффекта дерекрутирования. Экзогенный сурфактант вводился эндобронхиально посегментарно с использованием бронхоскопа (по 240 мг в каждый главный бронх). Последующие введения сурфактанта производились через 12 или 24 часа от введения первой дозы.

В группе, где применялись маневры рекрутирования альвеол, они выполнялись непосредственно перед введением сурфактанта, и сразу после введения под контролем пульсоксиметрии и комплаенса до достижения эффективности.

В качестве экзогенного сурфактанта использовали препарат свиного сурфактанта «Куросурф» (*Chiesi Farmaceutici*, Италия, *Nycomed*, Норвегия). Выбор данного сурфактанта был обусловлен максимальным содержанием в «Куросурфе» поверхностно-активных веществ (80 мг/мл) по сравнению с остальными экзогенными сурфактантами (7,5 мг/мл в «Сурфактанте BL и 13,5 мг/мл в «Экзосурфе»), наличием в «Куросурфе» гидрофобных апопротеинов «В» и «С», необходимых для улучшения адсорбции препарата

На протяжении всего послеоперационного периода всем больным проводился стандартный (ЭКГ, инвазивное АД, ЦВД, SaO₂) и эхокардиографический мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы, мониторинг кислотно-основного состояния и газового состава артериальной и смешанной венозной крови, определение концентрации сывороточного лактата и содержания метгемоглобина в артериальной крови, концентрации образующегося в ходе ингаляции в дыхательном

контуре NO₂. Исследовались параметры ИВЛ, механические свойства лёгких, состояние газообмена. Ежедневно выполнялись рентгенограммы грудной клетки в переднезадней проекции. Анализу также были подвергнуты длительность нахождения больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и летальность.

Фиксировались следующие параметры ИВЛ: инспираторное давление, среднее давление в дыхательных путях, положительное давление в конце выдоха, комплаенс лёгочной ткани, фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси, частота дыхательных циклов, длительность вдоха и отношение ее к длительности выдоха. Механические свойства лёгких исследовались с помощью микропроцессора и программного обеспечения респиратора Bear 1000. Контроль осуществлялся через 1,2,3,6,12,24 часов после введения сурфактанта, кроме того, механические свойства лёгких исследовались дополнительно после каждого проведённого маневра рекрутирования.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов первой группы введение экзогенного сурфактанта осуществлялось на фоне проведения ИВЛ по протективной стратегии и ингаляции оксида азота. Доза NO подбиралась до достижения максимального эффекта и составила $8,60 \pm 4,52$ (от 4 до 20) ppm. Разница в потребовавшейся дозе обусловлена исходной лёгочной гипертензией, которая присутствовала у многих пациентов. Экзогенный сурфактант у пациентов данной группы начинали применять после достижения максимального эффекта ИВЛ и ингаляции NO. Исходно все пациенты имели довольно выраженное повреждение лёгочной ткани, индекс оксигенации лишь немного выше 100, а альвеолокапиллярную разницу по кислороду более 450 мм рт.ст. После начала применения оксида азота (II)

отмечена отчётливая положительная динамика: рост индекса оксигенации почти в полтора раза и соответственное снижение D(A-a). Однако эти показатели и на фоне ингаляции оксида азота продолжали оставаться весьма низкими. ИОЛ был $152,0 \pm 47,1$; D(A-a) – $323 \pm 71,0$ мм рт.ст. После применения первой дозы экзогенного сурфактанта происходило дальнейшее улучшение оксигенирующей способности лёгких. Вторая и последующие дозы экзогенного сурфактанта улучшали достигнутый эффект.

Графическая зависимость ИОЛ от количества доз введённого сурфактанта близка по форме к параболе. Эффект от введения первой дозы экзогенного сурфактанта почти такой же как от введения двух последующих. Дозы, введенные после третьей, почти не улучшали достигнутых показателей оксигенирующей способности лёгких, но их применение потребовалось для стабилизации достигнутого эффекта.

Необходимо отметить, что улучшение оксигенации наступало не сразу после введения экзогенного сурфактанта, а было отсроченным на несколько часов. Причем время от момента введения до улучшения оксигенации уменьшалось при каждой последующей дозе препарата. Так, эффект от введения первой дозы наступал в среднем через $5,0 \pm 3,9$ часов, а эффект третьей дозы – через $2,5 \pm 1,9$ часов.

Интересно поведение индекса повреждения лёгких. Индекс повреждения лёгких – расчётный показатель, отражающий как оксигенирующую способность, так и механические свойства лёгких. $ИПЛ = FiO_2 \times P_{пик} / P_{aO_2} \times 10$. ИПЛ начинает снижаться сразу после применения оксида азота аналогично изменению оксигенирующей способности лёгких. Однако, ингаляция оксида азота несмотря на улучшение оксигенации и газового состава крови не приводит к улучшению механики дыхания. И прогресс в оксигенации достижим

только на фоне прежних, «жестких» параметров ИВЛ. После начала терапии экзогенным сурфактантом происходит не только увеличение оксигенирующей способности лёгких, но и улучшение их механических свойств. Поэтому, снижение ИПЛ при применении экзогенного сурфактанта связано не только с ростом PaO_2 и снижением FiO_2 , но и со снижением $R_{пик}$. В свою очередь, улучшение биомеханики дыхания позволяет смягчить «агрессивность» проводимой ИВЛ, в том числе снизить РЕЕР.

Таким образом, применение NO сразу приводит к улучшению оксигенации, но не влияет на механику дыхания (ПДКВ, необходимое для поддержания устойчивого газообмена, вынужденно остаётся на прежнем уровне). Применение экзогенного сурфактанта приводит к ещё более существенному улучшению оксигенирующей способности лёгких при одновременном улучшении биофизических свойств лёгочной ткани.

В среднем до достижения устойчивого эффекта, т.е. снижения FiO_2 до 0,5, отсутствия зависимости оксигенации от уровня РЕЕР и достижения комплаенса лёгких, который бы позволял переходить к вспомогательной ИВЛ и экстубации пациента требовалось ввести $5,0 \pm 1,55$ доз экзогенного сурфактанта (от 3 до 9). Хотя у большинства пациентов на фоне проводимой ИВЛ отчетливый положительный эффект достигался уже после третьей дозы экзогенного сурфактанта.

Применение экзогенного сурфактанта в комплексной терапии СОПЛ позволяет существенно сократить длительность проведения ИВЛ. $11,42 \pm 4,70$ суток по сравнению с $16,18 \pm 8,41$ в группе контроля.

Пациентам второй группы, так же как и первой, ИВЛ проводилась в соответствии с принципами протективной стратегии. Но во второй группе сразу же дополнялась выполнением манёвров рекрутирования альвеол. Ингаляция оксида азота осуществлялась в максимально эффективной

дозе, составившей $9,12 \pm 5,32$ (от 4 до 24) ppm. Каждое введение экзогенного сурфактанта предварялось выполнением манёвра рекрутирования альвеол. После введения сурфактанта манёвр рекрутирования альвеол повторялся. Выполнением манёвров рекрутирования сопровождалась каждая разгерметизация контура ИВЛ, например, при выполнении санации ТБД или измерении ЦВД. До достижения эффективности могла быть выполнена серия из 2-3 (максимально – 5) таких манёвров с интервалом от 1 до 10-12 минут в зависимости от состояния гемодинамики.

Исходно ИОЛ у пациентов обеих групп лишь незначительно превышал 100. После начала ингаляции оксида азота отмечен рост оксигенации почти в полтора раза, связанный оптимизацией вентиляционно-перфузионных отношений в лёгких и улучшением кровотока в вентилируемых альвеолах. В группе, где применение протективной ИВЛ было дополнено проведением манёвров рекрутирования альвеол, отмечен ещё более значимый рост оксигенации в ответ на ингаляцию NO (рост ИОЛ почти вдвое). В основе этого лежит значительное увеличение числа вентилируемых альвеол после проведенного манёвра рекрутирования и удержание их в открытом состоянии благодаря высокому ПДКВ и протективному протоколу ИВЛ.

Точно также, эффект от применения экзогенного сурфактанта был достоверно более выраженным на фоне проведения манёвров рекрутирования, т.к. сурфактант, проникая в расправленные давлением альвеолы, стабилизировал их стенки и препятствовал коллабированию альвеол.

Аналогично выглядит сравнительная динамика изменения динамической податливости лёгочной ткани и изменения индекса повреждения лёгких. Улучшение оксигенирующей способности лёгких

при применении оксида азота (II) происходит благодаря улучшению кровотока в вентилируемых альвеолах и не сопровождается улучшением биофизических свойств лёгких. Динамический комплаенс при этом не изменяется. Манёвры рекрутирования увеличивают количество вентилируемых альвеол, при этом соответственно увеличивается и растяжимость лёгочной ткани. Отмечается рост динамического комплаенса с $26,0 \pm 9,1$ до $35,3 \pm 11,4$ ещё до применения экзогенного сурфактанта. Сурфактант, попадая в большее количество расправленных альвеол, закрепляет этот эффект и в дальнейшем динамический комплаенс увеличивается достоверно быстрее в группе, где применялись манёвры рекрутирования альвеол.

Индекс повреждения лёгких также имеет более отчётливую положительную динамику в группе, где применялись манёвры рекрутирования. У пациентов этой группы ещё до начала введения экзогенного сурфактанта улучшается не только оксигенирующая способность лёгких (растёт PaO_2 на фоне ингаляции NO), но и за счёт увеличения числа вентилируемых альвеол увеличивается и комплаенс лёгочной ткани, соответственно, снижается Рпик. Соответственно, уже на фоне ингаляции оксида азота в группе с применением рекрутирования ИПЛ изменялся с $3,05 \pm 1,27$ до $1,71 \pm 0,72$ против $2,97 \pm 1,39$ и $2,01 \pm 0,94$ в группе, где манёвры рекрутирования не применялись. После начала заместительной терапии экзогенным сурфактантом тенденция сохранялась и приобретала статистическую достоверность после введения третьей дозы ЭС. ИПЛ $0,70 \pm 0,31$ в группе с рекрутированием против $1,05 \pm 0,49$ там где протективная ИВЛ не сопровождалась манёврами рекрутирования.

Применение манёвров рекрутирования уже на фоне ингаляции NO позволяет использовать достоверно более низкие концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси благодаря увеличению числа вентилируемых альвеол. Этот эффект усиливается после введения первой дозы ЭС. В последующем и в группе без применения манёвров рекрутирования удавалось снизить FiO_2 и различия теряли статистическую достоверность.

После проведения манёвров рекрутирования для поддержания газообмена потребовалось установить РЕЕР $14,7 \pm 5,1$. Уровень РЕЕР устанавливался на 2-3 см водного столба выше точки нижнего перегиба петли объём-давление. Различие не является статистически достоверным, но в группе, где рекрутирование не применялось, уровень РЕЕР составил $17,0 \pm 5,9$. Эти показатели не менялись с началом ингаляции оксида азота. Экзогенный сурфактант, стабилизируя стенки расправленных при рекрутировании альвеол, позволял достоверно быстрее снижать РЕЕР в этой группе и достигать приемлемых для начала активизации и перевода пациентов в вспомогательный режим ИВЛ значений уже после третьей дозы ЭС.

Применение рекрутирующей ИВЛ у пациентов с СОПЛ в сочетании с ингаляцией оксида азота и введением экзогенного сурфактанта позволяет быстрее снизить РЕЕР и FiO_2 , и, таким образом, «смягчить» параметры ИВЛ. Другим немаловажным эффектом применения рекрутирующей вентиляции является значительное, почти вдвое, уменьшение необходимого количества экзогенного сурфактанта. $2,68 \pm 0,74$ дозы в группе с рекрутированием против $5,0 \pm 1,55$ дозы, где рекрутирование не применялось. Таким образом, манёвры рекрутирования альвеол у пациентов с СОПЛ раскрывают спавшиеся

альвеолы и усиливают эффект оксида азота и, особенно, экзогенного сурфактанта.

К сожалению, уменьшение продолжительности ИВЛ при применении манёвров рекрутирования альвеол не является статистически достоверным. Однако, это обусловлено тем, что практически у всех пациентов СОПЛ был компонент СПОН. При исключении из групп сравнения пациентов с тяжелым СПОН различие в продолжительности ИВЛ делается ещё более явным и становится статистически достоверным ($4,3 \pm 2,8$; $n = 10$ в выборке из группы с рекрутированием против $9,2 \pm 3,9$; $n = 10$ в выборке из группы, где манёвры рекрутирования альвеол не применялись).

При проведении терапии СОПЛ экзогенным сурфактантом мы столкнулись со следующими осложнениями:

- ухудшение оксигенации в первые часы (чаще отмечается после введения первой дозы сурфактанта);
- существенное возрастание $P_{пик}$ (в 4 случаях);
- пневмоторакс у 1 пациента после введения 2-й дозы сурфактанта.

Применённая нами методика проведения манёвров рекрутирования представляется более щадящей по своему влиянию на правые отделы сердца и ткань лёгких. Во-первых, она не сопряжена с подъёмами P_{IP} до 70 см вод. ст., во-вторых относительно длительный подъём $PEEP$ способствует уменьшению количества интерстициальной жидкости в лёгких, неизбежно избыточному в условиях СН. Аналогичного мнения придерживаются и другие исследователи (Li M.Q. et al. 2006).

Морфологическая структура лёгочной ткани сопоставима с пеной, а не с виноградной гроздью. Все альвеолы имеют общие стенки, подобно пузырькам пены и изменение размеров любой из них не может не

отражаться на размерах соседних. Поражение же лёгких при СОПЛ имеет мозаичный характер, когда относительно сохранные участки лёгочной ткани соседствуют со спавшимися и перерастянутыми. Поэтому, с одной стороны, необходимо начинать применение манёвров рекрутирования альвеол как можно раньше, не допуская безвозвратного ателектазирования, а с другой стороны, делать это максимально бережно, иначе можно лишь усугубить перерастяжение одних альвеол и усилить внешнюю компрессию других, уже ателектазированных. Важным представляется также то, что возможность увеличения объёма грудной клетки весьма ограничена и у пациента невозможно раздувать лёгкие, увеличивая их объём в несколько раз, как это демонстрируется на изолированной модели РДСВ. Следовательно, применение чрезмерно высокого давления приведет не к желаемому эффекту увеличения объёма лёгкого в целом а лишь к перерастяжению открытых участков паренхимы лёгкого, их баро- и волюмотравме и неизбежному сдавлению соседних ацинусов.

Таким образом, полученные результаты наглядно подтверждают правильность приведённых теоретических построений. При использовании рекрутирующей ИВЛ в сочетании с ингаляцией оксида азота и введением экзогенного сурфактанта удавалось достоверно быстрее снизить РЕЕР и FiO₂, и «смягчить» параметры ИВЛ. В основе этого лежат и более отчетливая и быстрая положительная динамика таких показателей как ИОЛ, ИПЛ, комплаенс ткани лёгких.

Некоторые полученные данные приведены в таблице. В каждом столбце слева – показатели механических свойств и оксигенирующей способности легких без применения манёвров рекрутирования альвеол, справа – при добавлении комплекса респираторной терапии рекрутирующими маневрами. * - $p < 0,05$.

Таблица. Динамика показателей газообмена и механики дыхания

	исходно		на фоне NO		1-я доза ЭС		2-я доза ЭС		3-я доза ЭС	
ИОЛ	112,4 ±31,8	114,9 ±28,3	152,0 ±47,1	192,0 ±51,8*	199,7 ±57,9	231,4 ±57,7*	222,4 ±62,3	267,2 ±64,1*	256,4 ±79,0	288,6 ±67,2*
Сдин	25,1 ±9,3	26,0 ±9,1	27,0 ±9,7	35,3 ±11,4*	31,4 ±10,6	38,2 ±12,1*	35,5 ±11,9	42,0 ±12,4*	40,1 ±13,2	48,3 ±13,5*
ИПЛ	2,97 ±1,39	3,05 ±1,27	2,01 ±0,94	1,71 ±0,72	1,64 ±0,72	1,28 ±0,55	1,37 ±0,61	1,05 ±0,46	1,05 ±0,49	0,70 ±0,31*
FiO2	0,73 ±0,14	0,71 ±0,13	0,64 ±0,12	0,59 ±0,07*	0,60 ±0,09	0,54 ±0,05*	0,55 ±0,07	0,50 ±0,03	0,52 ±0,05	0,50 ±0,03
РЕЕР	17,0 ±5,9	14,7 ±5,1	17,0 ±5,9	14,7 ±5,1	15,3 ±5,7	11,6 ±3,7*	12,0 ±4,3	8,7 ±2,8*	7,6 ±2,9	5,2 ±1,7*

После стабилизации состояния, в отсутствие эпизодов десатурации артериальной крови после разгерметизации контура, начинали ступенчатое уменьшение концентрации оксида азота во вдыхаемой газовой смеси с шагом в 2-4 ppm с целью предотвращения эффекта «отдачи». При достижении дозы в 4 ppm ингаляцию оксида азота прекращали. Также постепенно уменьшали ПДКВ и при достижении уровня 5-7 см. вод. ст. начинали перевод больных на вспомогательную вентиляцию и прекращали медикаментозную седацию.

При стабильном газовом составе артериальной крови (ИОЛ не менее 200 при РЕЕР не более 5 см вод. ст., PaCO2 не менее 30 и не более 45 мм рт. ст. при минимальной респираторной поддержке – PSV<5-6 см вод.ст. и отсутствии тахи- или брадипноэ) и ясном сознании производили экстубацию.

Из 45-ти пациентов основных групп умерло 7 (15,5%). Причины смерти: вклинение мозговых структур в большое затылочное отверстие (1 пациент, 2,2%); ОН (2 пациента, 4,5%); сепсис (4 пациента, 8,8%).

Таким образом, ни один из больных не погиб от собственно дыхательной недостаточности, а это позволяет предположить, что ИВЛ по протективной стратегии в сочетании с ингаляцией оксида азота и введением природного экзогенного сурфактанта позволяет эффективно поддерживать газообмен даже у самых тяжелых больных с РДСВ на фоне СПОН. А применение в комплексе лечения маневров рекрутирования альвеол позволяет добиться более быстрого улучшения оксигенирующей функции лёгких и биомеханики дыхания, уменьшает суммарное количество доз вводимого сурфактанта и обеспечивает тенденцию к уменьшению продолжительности ИВЛ.

Выводы

1. Ингаляция оксида азота у больных СОПЛ приводит к улучшению оксигенирующей способности лёгких, росту PaO_2 , SaO_2 , снижению ИПЛ, но не сказывается на механических свойствах лёгочной ткани.
2. Использование в комплексной терапии СОПЛ экзогенного сурфактанта на фоне протективной ИВЛ и ингаляции оксида азота приводит к росту PaO_2 , SaO_2 при одновременном увеличении комплаенса лёгочной ткани.
3. Заместительная терапия экзогенным сурфактантом в сочетании с ингаляцией оксида азота и протективной вентиляцией сокращает длительность проведения ИВЛ у больных СОПЛ (с $16,18 \pm 8,41$ суток без применения экзогенного сурфактанта до $11,42 \pm 4,70$ суток при его использовании).
4. При включении в комплексную респираторную терапию СОПЛ манёвров рекрутирования альвеол быстрее восстанавливается

оксигенирующая способность и механические свойства лёгких, и уменьшается суммарная доза вводимого сурфактанта.

Практические рекомендации

1. Доза оксида азота у больных СОПЛ, развившимся после хирургических вмешательств на открытом сердце, должна подбираться индивидуально, путём титрования, и может значительно варьировать вследствие предсуществующей лёгочной гипертензии и сердечной недостаточности.
2. Манёвры рекрутирования альвеол у пациентов с СОПЛ после кардиохирургических вмешательств следует проводить по предлагаемой методике, поскольку она является более щадящей по своему влиянию на ткань лёгких и правые отделы сердца.
3. Экзогенный сурфактант должен применяться каждые 12/24 часа до устойчивого улучшения газообмена и механических свойств лёгких. Введение сурфактанта должно предваряться проведением манёвров рекрутирования альвеол.
4. У всех пациентов с СОПЛ необходимо максимально раннее начало комплексной терапии, включающей ингаляцию оксида азота, проведение манёвров рекрутирования и введение экзогенного природного сурфактанта.
5. Комплексная терапия СОПЛ должна включать применение оксида азота, экзогенного сурфактанта и протективную ИВЛ с манёврами рекрутирования альвеол, что является патогенетически обоснованным и значительно улучшает результаты лечения РДСВ.
6. Введение экзогенного сурфактанта и проведение манёвров рекрутирования альвеол у больных СОПЛ требует тщательного мониторинга параметров ИВЛ.

Список опубликованных по теме диссертации работ.

1. Рыбка М.М., Лобачёва Г.В., Хайдурова Т.К. Применение экзогенного сурфактанта в терапии синдрома острого повреждения лёгких после кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – Материалы IX ежегодной сессии со всероссийской конференцией молодых ученых. – 2005. – том 6. – №3. – С. 125.
2. Хайдурова Т.К., Старовойтов А.А., Бобкова А.В., Ежова И.В., Рыбка М.М. Клиническая эффективность эндобронхиального введения экзогенного сурфактанта у пациентов с респираторным дистресс-синдромом после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – Материалы IX ежегодной сессии со всероссийской конференцией молодых ученых. – 2005. – том 6. – №3. – С. 127.
3. Рыбка М.М. Терапия синдрома острого повреждения лёгких с использованием ингаляции оксида азота, экзогенным введением сурфактанта и проведением манёвров рекрутирования лёгких у больных после операций на открытом сердце // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – Материалы IX ежегодной сессии со всероссийской конференцией молодых ученых. – 2005. – том 6. – №3. – С. 233.
4. Мироненко В.А. Перепелица А.А. Куц Э.В. Иродова Н.Л. Рыбка М.М. Нежданова И.Б. Мироненко М.Ю. Скопин И.И. Сочетание петлевого сближения папиллярных мышц с реконструкцией подклапанных структур искусственными хордами ePTFE при митрально-аортальном протезировании // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 3. – С. 71-72.

5. Скопин И.И. Мироненко В.А. Перепелица А.А. Куц Э.В. Мироненко М.Ю. Рыбка М.М. Дмитриева Ю.С. Сближение папиллярных мышц петель PTFE и митрально-аортальное протезирование при дилатационном поражении левого желудочка у больного с ревматическим пороком сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 2. – С. 66-68.
6. Лобачёва Г.В., Рыбка М.М. Влияние рекрутирующей протективной ИВЛ на газообмен, биомеханику дыхания и длительность вентиляции у пациентов с СОПЛ, развившимся после операций на открытом сердце // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – Материалы XI ежегодной сессии со всероссийской конференцией молодых ученых. – 2007. – том 8. – №3. – С. 139.
7. Лобачёва Г.В., Рыбка М.М., Старовойтов А.А. Опыт использования аппаратов неинвазивной вспомогательной ИВЛ при отлучении от респиратора пациентов с СОПЛ после кардиохирургических вмешательств // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – Материалы XI ежегодной сессии со всероссийской конференцией молодых ученых. – 2007. – том 8. – №3. – С. 140.