

На правах рукописи

Игнатенко Ольга Викторовна

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ИСКУССТВЕННОЙ
ВЕНТИЛЯЦИИ НА РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ОСТРОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМЕ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2010

Работа выполнена на кафедре анестезиологии-реаниматологии Факультета усовершенствования врачей Государственного Образовательного Учреждения Высшего Постдипломного Образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель

Член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Борис Романович Гельфанд

Официальные оппоненты

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель Лаборатории экстракорпоральной поддержки жизненно важных органов Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева

Михаил Борисович Ярустовский

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела анестезиологии и терапии критических состояний ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий»

Андрей Устинович Лекманов

Ведущее учреждение - УРАМН Российский Научный Центр Хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН

Защита диссертации состоится «25» июня 2010 г. в «14» часов, на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 по защите диссертаций при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, по адресу 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.

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

Автореферат разослан «____» мая 2010 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Д. Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время развитие индустрии, рост техногенных катастроф и вооруженных конфликтов значительно увеличили число пострадавших с тяжелой травмой, которая является одной из основных причин инвалидизации и гибели людей трудоспособного возраста (Гринев М.В., 1997, Гиршин С.Г., 2005, The world health report, 2007).

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) является неотъемлемой частью комплекса интенсивной терапии всех пациентов, находящихся в критическом состоянии, и в большинстве случаев избежать протезирования функции внешнего дыхания пострадавшим с тяжелой травмой не представляется возможным (Karmali S. et al, 2005).

В результате экспериментальных исследований доказано, что неадекватно подобранные параметры ИВЛ приводят к развитию вентилятор-индуцированного повреждения легких, при этом выделяют следующие его проявления: баротравму, волюмотравму, ателектатическую травму и биотравму (Dreyfuss D. et al, 1998, Tremblay L. et al, 1997). Перерастяжение альвеол и циклическое открытие-закрытие коллабированных альвеол - основной пусковой механизм развития биотравмы, который активирует макрофаги, вырабатывающие основные провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10). Медиаторы воспаления, в свою очередь, повреждают ткань легкого, приводя к развитию неспецифического воспаления (Vlahakis N. et al, 1999, Tsuda A. et al, 1999, Pugin J. et al, 1998).

Как в литературе прошлого столетия, так и в современных руководствах при вентиляции неповрежденных легких авторы рекомендуют использовать достаточно большие дыхательные объемы 10-12 мл на килограмм массы тела, а четкие рекомендации по подбору положительного давления конца выдоха (ПДКВ) отсутствуют (Малышев В.Д., 2002, Полушин Ю.С., 2004, Морган Дж.Э., 2003).

В результате клинических исследований доказано, что применение концепции «протективной» ИВЛ, которая включает: ограничение пикового инспираторного давления до 35 см вод. ст., использование малых дыхательных объемов (6 мл/кг), достижение оптимального давления плато (не более 30 см вод. ст.), увеличение функциональной дыхательной поверхности легких путем открытия альвеол за счет использования положительного давления конца выдоха, приводит к снижению летальности больных с ОПЛ/ОРДС (Amato M., 1998, ARDS Network, 2000).

Вместе с тем, до настоящего времени остаются нерешенными вопросы: «Повреждает ли ИВЛ интактные легкие и снижается ли процент осложнений, связанных с ИВЛ, при применении концепции протективной вентиляции легких?». Клинические исследования и наблюдения в этой области крайне немногочисленны, их результаты малоинформативны (Lee PS. et al., 1990, Wrigge H. et al, 2000, Wrigge H. et al, 2003). Вместе с тем существуют работы демонстрирующие, что искусственная вентиляция с использованием больших дыхательных объемов (10 мл/кг ИМТ) является независимым предиктором развития острого повреждения легких (Gajic O. et al, 2004, Mascia L. et al, 2007).

Эти вопросы послужили побудительной причиной настоящего исследования и определили его цель и задачи.

Цель исследования - изучение влияния различных режимов искусственной вентиляции на развитие повреждения легких и оценка связанных с ним осложнений у пациентов с тяжелой травмой.

Задачи исследования:

1. Оценка частоты развития и тяжести повреждения легких, а также выявление факторов риска ОПЛ у пострадавших с тяжелой травмой в зависимости от применения различных режимов ИВЛ.

2. Оценка проявления биотравмы и изменения концентрации медиаторов воспаления у пострадавших с «традиционным» и «протективным» режимами ИВЛ.
3. Оценка развития вентилятор-ассоциированного системного воспаления у пострадавших с тяжелой травмой и «интактными» легкими в зависимости от применяемого режима ИВЛ.
4. Оценка влияния различных режимов ИВЛ на частоту развития и тяжесть пневмонии, а также связанную с этим системную воспалительную реакцию.
5. Оценка органной дисфункции и анализ выживаемости у пострадавших в зависимости от применяемого режима ИВЛ.

Научная новизна

1. Впервые в клинической практике определена частота и факторы риска развития острого повреждения легких у пострадавших с тяжелой травмой и «интактными» легкими.
2. Впервые определена роль «традиционного» и «протективного» режимов респираторной поддержки в развитии острого повреждения легких и острого респираторного дистресс синдрома.
3. Впервые доказана роль повреждающих факторов ИВЛ в увеличении частоты развития и тяжести нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ.
4. Установлена роль «протективного» режима ИВЛ в уменьшении длительности проведения респираторной поддержки и пребывания пострадавших в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Практическая значимость

На основании анализа материала сформулированы рекомендации по оптимизации режима респираторной терапии у больных с тяжелой травмой и исходно интактными легкими. Использование «протективного» режима вентиляции позволяет уменьшить частоту развития ОПЛ и пневмонии у

данной категории больных, а также сократить сроки проведения ИВЛ и длительность пребывания больных в ОРИТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Проведение длительной искусственной вентиляции легких (более 48 часов) с использованием больших дыхательных объемов (10-12 мл/кг идеальной массы тела) и положительного давления конца выдоха 5 см H₂O у пострадавших с тяжелой травмой и интактными легкими связано с увеличением частоты развития повреждения легких.
2. С целью предотвращения развития вентилятор-ассоциированного повреждения легких у больных с внелегочной дыхательной недостаточностью целесообразно применять «протективный» режим вентиляции.
3. Использование «протективного» режима вентиляции позволяет уменьшить частоту и тяжесть развития нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ, сократить продолжительность проведения респираторной терапии и длительность пребывания больных в ОРИТ.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные рекомендации по подбору параметров респираторной терапии у больных с тяжелой травмой и «интактными» легкими применяются в ОРИТ и послеоперационной палате интенсивной терапии ГКБ №7 г. Москвы, отделениях реанимации и интенсивной терапии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, отделении интенсивной терапии Больницы Святителя Алексия г. Москвы, а также в отделении анестезиологии-реанимации ГКБ №31 г. Москвы.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на: X Съезде Федерации Анестезиологов и Реаниматологов. (г. Санкт-Петербург, 2006 г.), V Научно-практической конференции РАСХИ (г. Москва, 2006 г.), конкурсе молодых ученых «VI Московская ассамблея Здоровье столицы 2007». (г. Москва,

2007 г.), X Сессии МНОАР. (г. Москва, 2009 г.), Всероссийском конгрессе анестезиологов-реаниматологов, посвященному 100-летию со дня рождения академика РАМН В.А. Неговского. (г. Москва, 2009 г.), апробация настоящей диссертационной работы, состоялась на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ 25.12.2009 г.

Публикации: по теме диссертации опубликовано 15 печатных работ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, который включает 29 отечественных и 90 иностранных источников. Материалы иллюстрированы 26 таблицами и 28 цветными рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений

Материалом настоящей работы являются результаты проспективного, сравнительного, рандомизированного, открытого, в параллельных группах исследования, проведенного в период с 2005 по 2007 годы в ОРИТ Городской клинической больницы №7 г. Москвы. Под наблюдением находилось 78 пострадавших с тяжелой травмой, которым проводили ИВЛ более 48 часов (таблица 1).

Таблица 1

Нозологическая характеристика обследованных больных

Характер травмы	Число пациентов	
	п	%
Сочетанная травма	46	59
Множественная травма	5	6
Изолированная черепно-мозговая травма	27	35
Итого	78	100

Возраст обследованных больных варьировал от 18 до 70 лет ($33,6 \pm 12,1$), при этом большую часть пациентов ($n=72$) составляли лица трудоспособного возраста (до 50 лет), преимущественно мужчины ($n=61$).

Пострадавшие относились к категории тяжелых и крайне тяжелых больных (средняя оценка тяжести состояния при поступлении по шкале АРАСНЕ II II $18,3 \pm 3,4$ балла).

Отбор больных осуществляли согласно критериям включения:

- пострадавшие с тяжелой черепно-мозговой, множественной и тяжелой сочетанной травмой любого пола,
- возраст от 18 до 70 лет,
- необходимость проведения респираторной поддержки по внелегочным показаниям,
- предполагаемая длительность респираторной поддержки не менее 48 часов.

Респираторную терапию пострадавшим начинали в связи с дыхательной недостаточностью вследствие отека головного мозга (8 и менее баллов по шкале Глазго) в 89% случаев, в 11% вследствие тяжелого травматического шока.

В исследование не включали пострадавших при наличии факторов, способствующих развитию прямого повреждения легких, а так же больных с возможным изменением иммунного статуса. Всем пациентам при поступлении в ОРИТ с целью исключения аспирации желудочного содержимого и/или крови в дыхательные пути выполняли бронхоскопию.

Пострадавшие, соответствующие критериям включения и исключения, были рандомизированы на две группы:

- I. Группа «традиционной» искусственной вентиляции легких, ИВЛ которым проводили в режиме CMV с заданным дыхательным объемом 10-12 мл на килограмм ИМТ и ПДКВ 5 см вод.ст.

II. Группа «протективной» искусственной вентиляции легких. ИВЛ проводили также в режиме CMV с заданным дыхательным объемом 6 мл кг/ИМТ и ПДКВ 10 см вод.ст.

Расчет идеальной массы тела производили по формуле Лоренца: $\text{ИМТ} = (\text{рост в см} - 100) - (\text{рост в см} - 150) : 2$.

При вентиляции легких в управляемом режиме (CMV/IPPV) в обеих группах мы устанавливали заданный ДО, рассчитанный на килограмм ИМТ. При проведении вспомогательной вентиляции легких (SIMV+PS/CPAP+PS) поддержку давлением (PS) устанавливали на таком уровне, при котором удавалось достичь заданный ДО (I группа PS 14-18 см. вод. ст., II группа PS 6-10 см. вод. ст.). Пиковое инспираторное давление (PIP) в обеих группах ограничивали на уровне 40-50 см. вод.ст.. Скорость инспираторного потока в обеих группах составляла 60-80 литров в минуту. Минутный объем вентиляции регулировали путем уменьшения или увеличения частоты аппаратных вдохов до уровня, при котором достигалась нормокапния. Мы избегали инверсированного соотношения времени вдоха к выдоху с целью предотвращения образования внутреннего ПДКВ (auto PEEP). Инспираторную фракцию кислорода устанавливали на минимально достаточном уровне для поддержания оксигенации артериальной крови (PaO_2 больше 60 мм.рт.ст, SaO_2 88-95%).

Отлучение от респиратора осуществляли по схеме: CMV, затем поэтапно SIMV+PS, CPAP+PS, CPAP, самостоятельное дыхание. Перевод пациентов на самостоятельное дыхание осуществляли после контроля следующих параметров: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ более 250 мм.рт.ст., ЧДД менее 35 в мин, Vt более 5 мл/кг, стабильность гемодинамических параметров.

Всем пациентам проводили комплекс интенсивной терапии, включающий:

- инфузионно-трансфузионную терапию (восстановление и поддержание гемодинамики, коррекция нарушений гемостаза и анемии, водно-электролитных нарушений, парентеральное питание),

- респираторные методы терапии (соответственно протоколу исследования),
- введение катехоламинов и синтетических адреномиметиков (Дофамин, Мезатон) при рефрактерном травматическом шоке, дислокации ствола головного мозга, септическом шоке, ОШ и снижении среднего АД ниже 80 мм рт.ст.,
- парентеральное и энтеральное питание в соответствии с расчетными потребностями в нутриентах и с учетом функционального состояния желудочно-кишечного тракта,
- антимикробную терапию в соответствии с данными микробиологического мониторинга,
- анальгезию и седацию,
- профилактику тромбоэмболических осложнений и стресс-повреждений ЖКТ.

Программа и методы исследования

В соответствии с целью работы и поставленными задачами программа исследований включала следующие методы:

1. Определение клинических и лабораторных параметров, необходимых для оценки тяжести состояния по шкале APACHE II (в первые сутки и через 48 часов), шкале органной дисфункции SOFA, шкале комы Глазго, а также критериев ССВР.
2. Оценка биомеханики дыхания (дыхательный и минутный объемы вентиляции, фракция кислорода, давление конца выдоха, пиковое давление в дыхательных путях и давление плато, статическую податливость и сопротивление дыхательных путей).
3. Определение клинико-лабораторных и рентгенографических показателей, необходимых для оценки повреждения легких по шкале LIS и оценки тяжести пневмонии по шкале ДОП.
4. Определение концентрации медиаторов воспаления ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL}1\beta$, $\text{IL}6$, $\text{IL}4$) в бронхоальвеолярно-лаважной жидкости и плазме крови методом

проточной цитофлуориметрии при помощи аппарата Epics, фирмы Coulter (первые трое суток, затем через день в течение 9-11 дней).

5. Статистическая обработка материала: достоверность различия средних по группам при помощи дисперсионного анализа, достоверность различия частот при помощи критерия хи-квадрат (χ^2), для анализа связи непрерывных переменных - корреляционный и непараметрический корреляционный анализ, анализ выживаемости и влияющих на нее факторов - по Каплану-Майеру и при помощи регресса Кокса.

Результаты собственных исследований

1. Оценка частоты развития и выявление факторов риска повреждения легких

С целью определения клинической значимости биофизической травмы, то есть механических факторов повреждения легких мы изучили изменение биомеханики дыхания в зависимости от применения того или иного режима ИВЛ.

В I группе пострадавших средний ДО в течение всего периода проведения управляемой вентиляции варьировал в пределах от $703,6 \pm 75$ до $798,57 \pm 74$ мл, во II группе средний ДО - в пределах от $439,5 \pm 53$ до 450 ± 45 мл.

В течение всего периода проведения управляемой ИВЛ пиковое давление (PIP) в I группе больных превышало его предельно допустимые значения, изложенные в концепции безопасной ИВЛ у больных с ОПЛ/ОРДС - 35 см H₂O, но не превышало 50 см H₂O. Во II группе пострадавших максимальное PIP не превышало 26 см H₂O. У 4 из 39 пострадавших в I группе в период с 5 по 10 сутки развился пневмоторакс (в двух случаях правосторонний, в одном случае левосторонний и еще в одном – двусторонний). Это осложнение не было связано с инвазивными манипуляциями и расценено нами как баротравма.

При оценке динамики изменения давления плато было выявлено, что в течение всего периода проведения управляемой ИВЛ в I группе пострадавших P_{plateau} было достоверно более высоким по сравнению со II группой. Период максимального увеличения альвеолярного давления в I группе пациентов соответствовал периоду максимального увеличения PIP, то есть с 3 по 6 сутки ($27,4 \pm 3,4$; $27,6 \pm 3,95$; $27,8 \pm 4,2$ и $27,3 \pm 3,1$ см H_2O). Вместе с тем этот показатель в группе «традиционной» ИВЛ не превышал предельно допустимые значения 30 см H_2O . Во II группе пострадавших P_{plateau} в течение всего периода проведения управляемой ИВЛ не превышало 18 см H_2O .

Таблица 2

Частота развития и тяжесть повреждения легких по группам

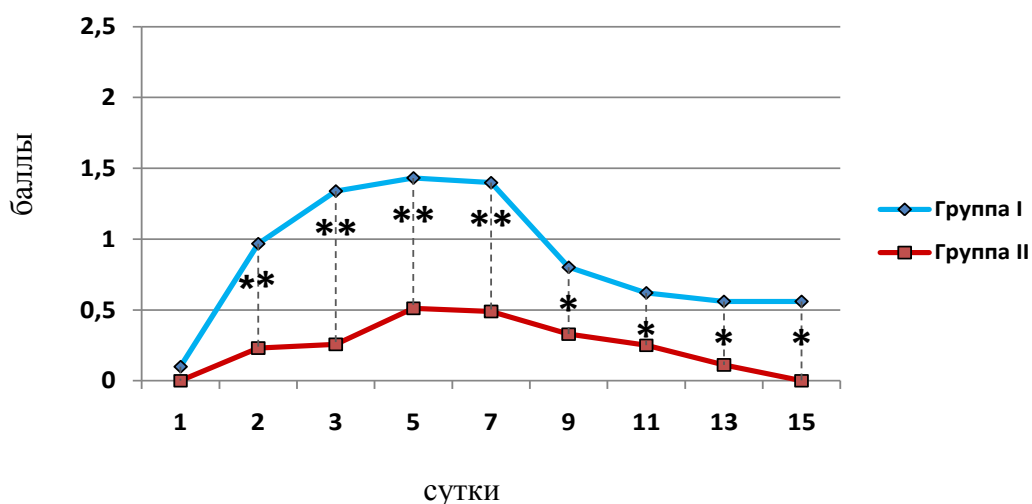
Сутки	I Группа				II Группа				p
	Общее число живых больных (n)	Число больных с ОПЛ средней тяжести (n)	Число больных с тяжелым ОПЛ (n)	Всего больных с ОПЛ (n)	Общее число живых больных (n)	Число больных с ОПЛ средней тяжести (n)	Число больных с тяжелым ОПЛ (n)	Всего больных с ОПЛ (n)	(χ^2)
1	39	12	0	12	39	0	0	0	0,0001
2	39	26	4	30	39	12	0	12	0,0001
3	39	31	4	35	39	8	0	8	0,0001
5	37	33	4	37	39	19	0	19	0,0001
7	37	37	0	37	38	26	0	26	0,0001

Мы определили частоту развития ОПЛ по группам с помощью расчета частот совместного распределения (таблица 2). У пациентов, вентиляция которым проводилась в «традиционном» режиме, повреждение легких развивалось фактически в 2 раза чаще. Кроме того в I группе в период со 2 по 5 сутки у 4 пострадавших развилось тяжелое повреждение легких (ОРДС), чего не отмечалось в группе с «протективным» режимом ИВЛ.

При сравнении тяжести ОПЛ по шкале LIS выявлено, что в период со 2 по 15 сутки у пациентов с «традиционным» режимом ИВЛ развивалось достоверно более значимое повреждение легких (рисунок 1). Однако средняя оценка в этой группе пациентов соответствовала среднетяжелому повреждению легких, то есть не превышала 2,5 баллов. Во II группе больных средняя оценка повреждения легких не превышала 0,5 баллов.

Рисунок 1

Оценка повреждения легких по шкале LIS



* - различия достоверны, $p < 0,05$

** - различия высоко достоверны $p = 0,0001$

Риск развития ОПЛ при применении «традиционного» режима ИВЛ составил 4,37 (2,337 – 8,189, 95% ДИ ($p = 0,0001$)), вместе с тем риск развития ОРДС у пострадавших с исходно интактными легкими значительно более низкий – ОШ 0,89 (0,984 – 11,466, 95% Ди ($p = 0,04$)).

С целью определения роли биотравмы в развитии вентилятор-ассоциированного повреждения легких мы количественно определили концентрацию медиаторов воспаления ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$, IL6 и IL4) в бронхоальвеолярно-лаважной жидкости (БАЛж) пациентов обеих групп в первые трое суток затем через сутки в течение 7 – 11 дней от момента начала ИВЛ. Результаты продемонстрировали, что концентрация провоспалительных медиаторов ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$ и IL6) в БАЛж группы с

«традиционным» режимом ИВЛ в течение всего периода респираторной поддержки была достоверно более высокой по сравнению со II группой (таблица 3). Концентрация противовоспалительного медиатора IL4 в обеих группах изменялась незначительно и эти различия не носили достоверный характер.

Таблица 3

Динамика концентрации медиаторов воспаления в БАЛж

Сутки	TNF α (пг/мл)		IL1 β (пг/мл)		IL6 (пг/мл)	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
1	104,1 $\pm$ 21,8*	12,9 $\pm$ 2,8	136,2 $\pm$ 30,2*	26,5 $\pm$ 5,0	399 $\pm$ 82,3*	27,5 $\pm$ 4,7
2	380,6 $\pm$ 49,8*	91,3 $\pm$ 11,4	332,1 $\pm$ 52,3*	79,1 $\pm$ 9,5	1001,7 $\pm$ 90,1*	96,5 $\pm$ 12,1
3	542,6 $\pm$ 44,8*	61,8 $\pm$ 7,1	388,7 $\pm$ 68,2*	86,9 $\pm$ 10,3	1092,6 $\pm$ 83,0*	111,3 $\pm$ 8,4
5	367,8 $\pm$ 55,5*	42,1 $\pm$ 6,8	234,8 $\pm$ 64,1*	80,7 $\pm$ 7,9	1189,8 $\pm$ 99,3*	79,1 $\pm$ 6,7
7	172,6 $\pm$ 22,7*	34,6 $\pm$ 8,7	134,0 $\pm$ 30,5*	46,0 $\pm$ 6,4	855,2 $\pm$ 84,7*	56,1 $\pm$ 13,4
9	90,3 $\pm$ 24,4*	12,2 $\pm$ 3,0	89,9 $\pm$ 27,7	15,1 $\pm$ 4,4	529,5 $\pm$ 95,6*	65,0 $\pm$ 24,6
11	9,7 $\pm$ 3,7	2 $\pm$ 0,8	93,3 $\pm$ 38,5	6,5 $\pm$ 2,9	326,2 $\pm$ 46,6*	16 $\pm$ 7,0

* - различия высоко достоверны, $p < 0,001$

С целью подтверждения клинической значимости увеличения концентрации провоспалительных медиаторов и определение этого медиатора как детерминанты развития повреждения легких, был проведен парный корреляционный анализ, который представлен в таблице 4. Результаты анализа демонстрируют положительную корреляционную связь развития ОПЛ с увеличением концентрации медиаторов воспаления в БАЛж пострадавших. Коэффициент корреляции во всех случаях достоверно отличается от нуля.

Таблица 4

*Корреляция развития повреждения легких с концентрацией
провоспалительных медиаторов*

Увеличение концентрации медиаторов	Коэффициент корреляции Пирсона, r^*	Оценка степени корреляционной связи	p
<i>IL6</i>	0,68	сильная	0,0001
<i>TNFα</i>	0,65	сильная	0,0001
<i>IL1β</i>	0,44	средняя	0,0001

2. Влияние различных режимов ИВЛ на развитие пневмонии и системной воспалительной реакции

При оценке частоты и тяжести пневмонии по шкале ДОП было установлено, что обеих группах НП_{ИВЛ} начинала развиваться уже на 3 сутки от начала респираторной поддержки (7,69% и 2,56% от общего числа пострадавших в I и II группах соответственно ($p = 0,078$)). На 5 сутки частота НП_{ИВЛ} в I группе достигла 84%, в то время как во II группе только 23% ($p=0,0001$). С целью оценки тяжести пневмонии в зависимости от применения различных режимов ИВЛ мы проанализировали эти показатели методом кросстабуляции, а достоверность различия частот определили при помощи критерия хи-квадрат (таблица 5). У большинства пострадавших обеих групп была отмечена пневмония умеренной степени тяжести. Максимальное число случаев пневмонии тяжелого течения отмечено на 9 сутки в I группе и на 11 сутки во II группе, вместе с тем в I группе пациентов тяжелая пневмония развивалась достоверно чаще. Крайне тяжелая НП_{ИВЛ} в группе с «традиционным» режимом вентиляции развилась у 2 пациентов, случаев крайне тяжелой пневмонии во II группе отмечено не было.

Таблица 5

Оценка тяжести НПИВЛ в группах

	Тяжесть пневмонии, баллы по шкале ДОП, n (%)						
сутки	Число больных с пневмонией умеренной тяжести, 6-7 баллов, n (%)		Число больных с тяжелой пневмонией, 7-8 баллов, n (%)		Число больных с крайне тяжелой пневмонией, ≥ 10 баллов, n (%)		p, (χ^2)
	I Группа	II Группа	I Группа	II Группа	I Группа	II Группа	
5	28 (75,7%)	9 (23%)	3 (8%)	0	0	0	p = 0,0001
7	24 (64,8%)	13 (33,3%)	4 (10,8%)	2 (5,1%)	2 (5,4%)	0	p = 0,0001
9	18 (48,6%)	12 (30,8%)	8 (21,6%)	2 (5,1%)	1 (2,7%)	0	p = 0,002
11	12 (32,4%)	4 (10,5%)	2 (5,4%)	0	0	0	p = 0,0001
13	17 (51,5%)	0	2 (6%)	4 (11,7%)	0	0	p = 0,0001
15	12 (41,4%)	0	2 (6,9%)	0	0	0	p = 0,001

Таблица 6

Факторы риска развития НПИВЛ

Факторы	ОШ	95% ДИ	p
«Традиционный» режим ИВЛ	17,2	5,5 – 54,3	0,0001
«Протективный» режим ИВЛ	0,21	0,102 - 0,45	0,0001
ОПЛ	5,3	1,9 – 14,05	0,001
Длительность ИВЛ более 5 дней	4,3	0,8 – 22,8	0,045
Шкала комы Глазго ≤ 7 баллов	1,85	0,73 – 4,6	0,138

Основываясь на полученных результатах, мы определили факторы риска развития НПИВЛ в период с 5 по 7 сутки. Наибольший риск развития

пневмонии связан с применением больших ДО и низкого ПДКВ (таблица 6). Высокий риск отмечен также у больных с развившимся ранее ОПЛ. Наряду с этими факторами существенное значение имеет длительность ИВЛ более 5 суток и уровень нарушения сознания по шкале комы Глазго менее 7 баллов.

С целью изучения возможного развития системного воспаления, связанного с повреждающим действием ИВЛ мы проанализировали динамику изменения концентрации медиаторов воспаления ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$, IL6 , IL4) в плазме крови у пострадавших обеих групп в первые трое суток от момента начала ИВЛ далее через сутки в течение 7 – 11 дней (таблица 7). В течение всего периода наблюдения концентрация как провоспалительных, так и противовоспалительного медиатора IL4 в обеих группах существенно повышалась, начиная с 1 суток посттравматического периода, однако достоверных различий между группами отмечено не было.

Таблица 7

Динамика концентрации медиаторов воспаления в плазме крови

Сутки	$\text{TNF}\alpha$ (пг/мл)		$\text{IL1}\beta$ (пг/мл)		IL6 (пг/мл)		IL4 (пг/мл)	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
1	22,3±5,6	6,9±2,3	47,0±9,9	36,9±4,6	60,5±9,5	41,6±6,0	6,2±2,9	3,0±2,1
2	111,5±13	82,6±5,6	70,3±8,5	82,6±10,8	147,0±48	158,2±27	29,0±6,2	36,2±14,7
3	138,7±37	113,5±40	220±58,6	230±67,3	100,6±30	87,3±27	154,6±40	140,3±36
5	350,4±112	349,6±113	518,3±134	449,6±129	24,4±3,8	35,3±6,2	100,4±23	123,1±28
7	332,2±75	256,4±53	390,1±101	356,4±96	6,5±2,1	5,6±2,0	82,6±27,4	58,4±25
9	66,5±27,3	64±31,5	265,2±59	164±65,2	4,2±1,8	5,1±2,6	69,4±23,8	34,8±18,7
11	18,4±9,0	15±12,2	291,09±53	155±45,3	15,0±7,0	0	31,8±11,4	25,8±9,7

3. Оценка органной дисфункции и анализ выживаемости у пострадавших в зависимости от применяемого режима ИВЛ

Для оценки органной дисфункции в группах мы использовали шкалу динамической оценки органной недостаточности - SOFA (Sequential Organ

Failure Assessment). Статистически достоверные различия между группами с разными стратегиями ИВЛ отмечены в период со 2 по 5 сутки. Эти различия связаны с преобладанием в этот период наблюдения дыхательной недостаточности (снижение индекса оксигенации) в группе пострадавших с «традиционным» режимом вентиляции.

Длительность респираторной поддержки в группе пострадавших с традиционным режимом ИВЛ составила $17,5 \pm 6,2$ суток, а в группе пострадавших с «протективным» режимом ИВЛ $12,8 \pm 3,3$ суток ($p = 0,0001$). Мы проанализировали методом кросстабуляции длительность респираторной поддержки в принудительном режиме (A/CMV) или режиме синхронизированной перемежающейся вентиляции с поддержкой давлением (SIMV+PS), во вспомогательном режиме (CPAP+PS), а также длительность самостоятельного дыхания больных в ОРИТ (таблица 8).

Таблица 8

Длительность респираторной поддержки в группах

Вид респираторной поддержки	I группа сутки ($M \pm m$)	II Группа сутки ($M \pm m$)	p (χ^2)
ACMV/SIMV+PS	$15,2 \pm 4,2$	$7,5 \pm 2,6$	0,0001
CPAP+PS	$4,4 \pm 1,3$	$6,4 \pm 2,5$	0,01
Самостоятельное дыхание	$1,3 \pm 0,6$	$3,8 \pm 1,4$	0,01

Анализ продемонстрировал, что пострадавшим с «традиционным» режимом принудительная вентиляция легких проводилась в 2 раза дольше по сравнению со II группой пострадавших. И соответственно в I группе пациентов продолжительность респираторной поддержки во вспомогательном режиме (CPAP+PS), а также продолжительность самостоятельного дыхания была достоверно менее длительной.

В таблице 9 представлены факторы риска увеличения продолжительности респираторной поддержки более 14 суток. Наибольший

относительный риск длительности ИВЛ имеют пациенты с тяжелой пневмонией, пострадавшие с «традиционным» режимом ИВЛ и больные с нарушением сознания ≤ 6 баллов по шкале Глазго. Наименьший риск увеличения длительности ИВЛ имеют пострадавшие с развившимся ОПЛ/ОРДС.

Таблица 9

Факторы риска увеличения длительности ИВЛ более 14 суток

Параметры	ОШ	95% ДИ	p
НП _{ИВЛ}	5,6	2,0 – 15,5	0,001
«Традиционный» режим ИВЛ	4,23	1,5 – 11,5	0,004
Балл по шкале Глазго ≤ 6	2,5	0,6 – 10	0,012
ОПЛ/ОРДС	1,9	0,8 – 4,9	0,05

Длительность пребывания выживших пострадавших в ОРИТ составила $21,9 \pm 5,6$ и $15,75 \pm 2,9$ суток в I и II группах соответственно ($p = 0,0002$). Мы определили факторы риска длительности пребывания пострадавших в ОРИТ более 14 дней. Относительный риск увеличения срока лечения в ОРИТ при проведении ИВЛ в «традиционном» режиме составил 2,0 (0,18 – 23,6) 95% ДИ, при нарушении сознания ≤ 6 баллов по шкале Глазго на 6 сутки - 14,2 (1,8 – 113,9) 95% ДИ, при наличии у больного НП_{ИВЛ} на 7 сутки - 2,7 (0,9 – 6,7). Наличие у пострадавших ОПЛ не является риском увеличения срока пребывания в ОРИТ.

Общая летальность пострадавших на 28 сутки составила 19,2%. Летальность на 28 сутки в группах пострадавших составила 20,5% ($n=8$) и 17,9% ($n=7$) в I и II группе соответственно, достоверных различий при этом отмечено не было ($p = 0,5$).

Заключение

Проведенные исследования продемонстрировали, что искусственная вентиляция с использованием больших ДО и низкого ПДКВ приводит к

развитию вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Использование «протективного» режима вентиляции позволяет уменьшить частоту развития ОПЛ и НП_{ИВЛ} и сократить сроки проведения ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ.

Выводы

1. Длительная искусственная вентиляция легких (более 48 часов) с использованием дыхательных объемов 10-12 мл/кг идеальной массы тела и положительного давления конца выдоха 5 см H₂O у пострадавших с тяжелой травмой и интактными легкими приводит к более частому развитию повреждения легких по сравнению с искусственной вентиляцией в «протективном» режиме (35 из 39 и 12 из 39 случаев в I и II группах соответственно ($p = 0,0001$), ОШ 4,375 (2,337-8,189) 95% ДИ).
2. Повреждение легких у пострадавших при «традиционном» режиме искусственной вентиляции носит более тяжелый характер, о чем свидетельствует высокий балл по шкале LIS (1,43 и 0,5 баллов в I и II группах соответственно ($p < 0,0001$)).
3. Искусственная вентиляция с использованием больших дыхательных объемов и низкого ПДКВ приводит к развитию:
 - баротравмы, вплоть до возникновения пневмоторакса, что отмечено у 4 из 39 больных,
 - волюмо- и ателектотравмы, о чем свидетельствует достоверное увеличение давления плато ($27,6 \pm 3,95$ см H₂O и $17,3 \pm 1,3$ см H₂O в I и II группах ($p < 0,001$)) и снижение торакопульмональной податливости ($61,6 \pm 14,7$ мл/см H₂O и $81,1 \pm 25,4$ мл/см H₂O в I и II группах ($p < 0,05$)),
 - биотравмы, что проявляется достоверным увеличением концентрации провоспалительных цитокинов (TNF α , IL1 β , IL6) в бронхоальвеолярно-лаважной жидкости у пострадавших I группы.

4. Искусственная вентиляция в «традиционном» режиме чаще приводит к развитию тяжелой нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ (НП_{ИВЛ}) (84% и 38,46% в I и II группах ($p = 0,001$), ОШ 17,2 (5,5-54,3) 95% ДИ).
5. Усиление системной воспалительной реакции у больных с тяжелой травмой происходит не вследствие вентилятор-ассоциированного повреждения легких, а обусловлено развитием нозокомиальной пневмонии.
6. Искусственная вентиляция легких с использованием больших дыхательных объемов и низкого положительного давления конца выдоха увеличивает продолжительность периода респираторной поддержки (ОШ 4,23 (1,5-11,5) 95% ДИ), что обусловлено развитием нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ.
7. Применение «протективного» режима искусственной вентиляции в условиях мониторинга кислотно-основного состояния и газового состава крови не усиливает отек головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме.
8. Искусственная вентиляция легких в «традиционном» режиме и связанные с этим осложнения способствуют увеличению продолжительности пребывания больных в ОРИТ (ОШ 2,0 (0,18 – 23,6) 95% ДИ).
9. Факторами, способствующими увеличению продолжительности пребывания пострадавших в ОРИТ более 14 суток, являются:
 - нарушение сознания ≤ 6 баллов по шкале Глазго на 6 сутки (ОШ 14,2 (1,8 – 113,9) 95% ДИ),
 - развитие НП_{ИВЛ} на 7 сутки (ОШ 2,7 (0,9 – 6,7) 95% ДИ).

Практические рекомендации

1. При проведении длительной ИВЛ (более 48 часов) пострадавшим с тяжелой травмой и исходно интактными легкими целесообразно использовать режим «протективной» респираторной терапии со следующими параметрами:

- ограничение пикового инспираторного давления (не более 35 см вод. ст.),
 - использование малых дыхательных объемов (6 мл/кг),
 - достижение оптимального давления плато (не более 30 см вод. ст.),
 - использование минимально достаточной концентрации кислорода для поддержания оптимальной оксигенации (не более 60%),
 - применение оптимальной нисходящей формы и скорости (40-90 л/мин) инспираторного потока,
 - увеличение функциональной дыхательной поверхности легких путем открытия альвеол с использованием положительного давления конца выдоха.
2. Необходимо избегать у пострадавших с тяжелой травмой и интактными легкими проведение искусственной вентиляции с дыхательным объемом 10-12 мл/кг идеальной массы тела и низким положительным давлением конца выдоха, поскольку такой режим приводит к развитию вентилятор-ассоциированного повреждения легких.
 3. При использовании «протективного» режима искусственной вентиляции легких необходим мониторинг кислотно-основного состояния и газового состава крови.
 4. «Протективный» режим респираторной терапии может быть рекомендован как один из подходов к профилактике развития НПивл, так как при этом частота развития и тяжесть данного осложнения достоверно более низкая.

По теме диссертации опубликованы следующие работы:

1. Проценко Д.Н. Значение цитокиногенеза в развитии вентилятор-ассоциированного повреждения легких / Д.Н. Проценко, А.И. Ярошецкий, Б.Р. Гельфанд, О.В. Игнатенко // Вестник интенсивной терапии - 2005. - №3. - С.5-10.
2. Проценко Д.Н. Клиническая и функциональная диагностика вентилятор-ассоциированного повреждения легких / Д.Н. Проценко, А.И.

- Ярошецкий, О.В. Игнатенко, Б.Р. Гельфанд // Вестник интенсивной терапии. – 2006. - №1. - С.31-33.
3. Гельфанд Б.Р. Респираторная терапия при тяжелом сепсисе / Б.Р. Гельфанд, А.И. Ярошецкий, Д.Н. Проценко, Ю.Я. Романовский, О.В. Игнатенко // Сепсис в начале XXI века: практическое руководство / Под ред.: В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. - М.: Литерра. – 2006. - С.81-112.
 4. Проценко Д.Н. Маневр мобилизации альвеол (рекрутмент) решенные и нерешенные вопросы / Д.Н. Проценко, О.В. Игнатенко, А.И. Ярошецкий, Б.Р. Гельфанд // Анестезиология и реаниматология - 2006. - №6.- С.42-47.
 5. Гельфанд Б.Р. Острое повреждение легких вследствие трансфузии препаратов крови / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, О.В. Игнатенко и др. // Вестник интенсивной терапии - 2007. - №1. – С.29-32.
 6. Гельфанд Б.Р. Острое повреждение легких вследствие трансфузии препаратов крови / Б.Р. Гельфанд, О.В. Игнатенко, Д.Н. Проценко, А.И. Ярошецкий // Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство / Под. ред.: Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. - М.: Литтерра. - 2007. - С.40-45.
 7. Игнатенко О.В. Вентилятор-ассоциированное повреждение легких / О.В. Игнатенко, Д.Н. Проценко, А.И. Ярошецкий, Б.Р. Гельфанд // Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство / Под. ред.: Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. - М.: Литтерра. - 2007. - С.114-126.
 8. Еременко А.А. Концепция безопасной ИВЛ и «малых» дыхательных объемов / А.А. Еременко, О.В. Игнатенко, Д.Н. Проценко, А.И. Ярошецкий // Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство / Под. ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. - М.: Литтерра. - 2007. - С.127-132.
 9. Кассиль В.Л. Особенности респираторной поддержки на разных стадиях ОРДС / В.Л. Кассиль, Д.Н. Проценко, А.И. Ярошецкий, О.В. Игнатенко, Б.Р. Гельфанд // В кн. Острый респираторный дистресс-синдром:

- Практическое руководство / Под. ред.: Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. - М.: Литтерра. - 2007. - С.176-179.
10. Проценко Д.Н. Значение цитокиногенеза в развитии вентилятор-ассоциированного повреждения легких / Д.Н. Проценко, А.И. Ярошецкий, Б.Р. Гельфанд, О.В. Игнатенко // Проблемы клинической медицины. – 2008. - № 3 (15). - С.92-99.
 11. Ярошецкий А.И. Респираторная поддержка при остром респираторной дистресс-синдроме / А.И. Ярошецкий, Д.Н. Проценко, О.В. Игнатенко // Инфекции в хирургии. – 2009 (7). - приложение №2. - С.129-143.
 12. Игнатенко О.В. Ключевые вопросы патофизиологии легких / О.В. Игнатенко // Интенсивная терапия: национальное руководство / Под ред.: Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. - М.: ГЭОТАР-Медицина. – 2009. – Т1. – С.406-429.
 13. Игнатенко О.В. Может ли ИВЛ быть безопасной / О.В. Игнатенко, Б.З. Белоцерковский, А.И. Ярошецкий, Р.М. Магомедов // Материалы X ежегодной выездной сессии МНОАР в Голицыно. - 2009. - С.25.
 14. Игнатенко О.В. Повреждающее действие различных режимов искусственной вентиляции на функцию легких у больных с тяжелой травмой / О.В. Игнатенко, Д.Н. Проценко, А.И. Ярошецкий, Б.Р. Гельфанд // Вестник анестезиологии и реаниматологии. -2009. - том 6.- № 4.- С.16-22.
 15. Ignatenko O. Conventional mechanical ventilation can injury intact lungs in severe trauma patients / O. Ignatenko, D. Protsenko, A. Yaroshetskiy, B. Gelfand // Critical Care – 2010. - 14 (Suppl 1):P200.