

В.Л.Кассиль, Ю.Ю.Сапичева

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ И ГИПОКСЕМИЯ

Третье издание

УДК 616.24-001
ББК 54.5
К28

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Кассиль, Владимир Львович.

К28 Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия / В.Л.Кассиль, Ю.Ю.Сапичева. – 3-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2020. – 152 с. : ил. ISBN 978-5-00030-771-7

Монография посвящена проблемам острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС): его определению и современной классификации. Основное внимание уделено так называемому внелегочному ОРДС, факторам риска его развития, механизмам патогенеза, приводящим к резистентной гипоксемии, морфологическим изменениям в легких. Подчеркнута роль диссеминированного микроателектазирования альвеол как одной из основных причин артериальной гипоксемии. Приведены данные о диагностике ОРДС, его клинических проявлениях в зависимости от стадии процесса, рентгенологической семиотике и лабораторных тестах. Большая часть монографии посвящена описанию современных способов устранения гипоксемии с помощью специальных методик искусственной и вспомогательной вентиляции легких, а также неинвазивных вспомогательных методов, способствующих расправлению спавшихся альвеол. На основании данных многочисленных исследований и собственного опыта авторов представлены показания и противопоказания к описанным способам восстановления оксигенации крови в легких, особенности проведения респираторной поддержки в зависимости от стадии внелегочного ОРДС.

Книга предназначена для анестезиологов, реаниматологов, хирургов, терапевтов, пульмонологов, а также других специалистов, занимающихся лечением тяжелобольных с острой дыхательной недостаточностью.

УДК 616.24-001
ББК 54.5

ISBN 978-5-00030-771-7

© Кассиль В.Л., Сапичева Ю.Ю., 2016
© Оформление, оригинал-макет. Издательство
«МЕДпресс-информ», 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	5
Введение	7
Глава 1. Эволюция термина. Определение и современные классификации ОРДС	9
Легочный, или первичный, ОРДС	14
Внелегочный ОРДС (неспецифическое поражение интактных легких)	16
Глава 2. Этиология и патогенез внелегочного ОРДС	17
Факторы риска развития внелегочного ОРДС	17
Патогенез внелегочного ОРДС	21
Глава 3. Морфологические изменения в легких при ОРДС	26
Глава 4. Клинические проявления и диагностика ОРДС.	
ОРДС и полиорганная недостаточность	30
Критерии постановки диагноза ОРДС	30
Клинические проявления ОРДС	31
Рентгенологические признаки ОРДС	33
Дополнительные методы диагностики	37
Оценка тяжести состояния больного при ОРДС	38
ОРДС и полиорганная недостаточность	41
Глава 5. Летальность при ОРДС	43
Глава 6. Методы и режимы искусственной и вспомогательной вентиляции легких	45
Задачи ИВЛ и ВВЛ при ОРДС	45
Респираторная поддержка при наличии факторов риска ОРДС, но при отсутствии клинических признаков дыхательной недостаточности	45
Показания к ИВЛ при ОРДС	47
Основные методы и режимы ИВЛ и ВВЛ	48
Глава 7. Высокая фракция кислорода и положительное давление в конце выдоха	80
Высокая фракция кислорода во вдыхаемом воздухе	80

ИВЛ с ПДКВ	81
Показания и противопоказания к ПДКВ	87
Внутреннее ПДКВ	88
Глава 8. Стратегия «щадящей» («предохраняющей») ИВЛ и малых дыхательных объемов	90
Глава 9. Стратегия «открытых легких», мобилизация альвеол	96
Методы открытия альвеол	97
Эффективность приема мобилизации альвеол	100
Мониторинг при проведении приема мобилизации альвеол	102
Прием «щадящей» методики мобилизации альвеол («20×30»)	103
Прием «агрессивной» методики мобилизации альвеол	104
Показания и противопоказания к проведению приема мобилизации альвеол	107
Глава 10. Прональное положение, ингаляция оксида азота, экзогенного сурфактанта и простациклина	108
ИВЛ в положении лежа на животе (прональное положение, прон-позиция)	108
Ингаляция оксида азота	112
Ингаляция экзогенного сурфактанта	114
Ингаляция простациклина	116
Глава 11. Экстракорпоральная мембранная оксигенация	118
Глава 12. Респираторная поддержка при различных стадиях внелегочного ОРДС	121
Ранняя (I) стадия ОРДС	121
Развившийся ОРДС (II–III стадии)	122
Поздняя (IV) стадия ОРДС	123
Общие рекомендации	124
Заключение	126
Литература	128

ВВЕДЕНИЕ

С момента первого известного нам описания случаев острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в 1949 г. прошло более 65 лет. В течение этого времени синдром несколько раз переименовывали, приписывали ему самую разнообразную этиологию, пытались объединить его с другими патологическими процессами, неоднократно изучали его распространение в мире, причем цифры, показанные разными авторами, существенно расходились между собой. В последние годы многие исследователи отмечают увеличение частоты развития ОРДС, объясняя это ростом числа техногенных катастроф, автодорожного травматизма, террористической активности, ухудшением экологической ситуации, старением населения, ухудшением преморбидного фона, широким и бесконтрольным применением лекарственных препаратов, использованием агрессивных и инвазивных методов диагностики и лечения, повышением хирургической активности...

Наверное, в этом есть зерно истины. Но нам представляется, что отчасти дело заключается и в другом: диагноз ОРДС стал «модным». Начиная с середины 90-х годов XX века стали объединять понятие ОРДС с понятием «острое повреждение легких» (ОПЛ), и такое объединение существует до сих пор. Многие исследователи так и пишут – ОПЛ/ОРДС, подразумевая некий единый процесс. С этим представлением трудно согласиться. Более того, несмотря на уже существующую классификацию, в которой как бы «сквозь зубы» признается существование двух разных видов ОРДС: прямого и непрямого, при анализе результатов лечения и разработке рекомендаций эти различия многими не учитываются. В представляемой монографии сделана попытка не только описать этиологию и патогенез ОРДС, в первую очередь – непрямого, но и упорядочить наши понятия о самой дефиниции данного синдрома и его классификации, его месте в общих представлениях об острой дыхательной недостаточности (ОДН).

Хорошо известно, что одним из ведущих признаков ОРДС является нарастающая гипоксемия, плохо поддающаяся устранению и являющаяся основной причиной смерти почти у каждого шестого больного. Ликвидация гипоксемии – одна из первоочередных задач лечения больных с ОРДС.

Несмотря на большое количество проведенных и проводимых в мире исследований и множество клинических рекомендаций, летальность при ОРДС остается высокой (от 22 до 45%, по данным разных авторов) и за по-

следние 20 лет существенно не снижается. Это происходит по разным причинам: поражение легких при ОРДС трудноустранимо, применяемые методы восстановления оксигенирующей функции легких недостаточно эффективны или используются слишком поздно. Последнее обстоятельство связано со страхом практических врачей нанести вред больному агрессивным лечением, недостаточным знанием ими всего спектра методов повышения индекса оксигенации, противоречивыми рекомендациями различных школ, отсутствием в отделении достаточного технического оснащения и некоторых лекарственных средств.

Задачи данной монографии – познакомить врачей с используемыми в наше время способами коррекции гипоксемии и методами, направленными на ограничение повреждения легочной ткани при ОРДС, сформулировать, где это возможно, конкретные показания и противопоказания к ним и на основании собственного опыта и данных литературы сформулировать рекомендации по устранению резистентной гипоксемии при различных формах и на различных стадиях ОРДС.

Авторы не ставили перед собой задачу описания и анализа крайне сложной и еще далеко не решенной проблемы многообразной и многокомпонентной терапии больных с ОРДС.

С момента первого выхода в свет данной монографии отношение к некоторым методам, рассмотренным в этом издании, изменилось, на первый план вышли вопросы, которые еще два года назад казались малозначительными или уже решенными. Мы позволили себе уделить этим вопросам особое внимание и несколько изменить структуру представляемой книги.

В данной монографии ничего не сказано об ОРДС у детей, а также при заболеваниях и травмах головного мозга. Авторы не сочли себя вправе обсуждать проблемы, в которых у них нет существенного практического опыта, и просят интересующихся этими вопросами обратиться к специальной литературе.

ЭВОЛЮЦИЯ ТЕРМИНА. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ ОРДС

Впервые развитие отсроченной дыхательной недостаточности было описано у раненых с неторакальной травмой в 1946 г. под названием «мокрые легкие» [107]. Авторы, армейские хирурги, описали 12 раненых при боевых действиях во Франции во время Второй мировой войны, которые были успешно выведены из тяжелых стадий травматического шока. У этих пострадавших были повреждены кости таза и нижних конечностей, органы брюшной полости, им проводили массивные инфузии. Однако на 2–3-и сутки у раненых развилась выраженная дыхательная недостаточность, от которой они погибли. На вскрытии было обнаружено значительное увеличение массы легких, при разрезе из них вытекала жидкость, как при отеке, но при микроскопическом исследовании данных за альвеолярный отек получено не было. Авторы сочли причиной дыхательной недостаточности нарушения откашливания и эвакуации мокроты из легких в раннем посттравматическом периоде у тяжело пострадавших и их «самозагрязнение» бронхиальным секретом.

В последующие годы клиницисты и морфологи обозначали аналогичный синдром как «тяжелые легкие», «фиброзирующий альвеолит», «некардиогенный отек легких», «легочный постперфузионный синдром» [22, 55]. Одно время широкое распространение получил термин «шоковое легкое» («shock lung») [25, 187, 260].

Поскольку морфологические исследования легких при этом синдроме обнаружили гиалиновые мембраны, в 1967 г. было предложено название «респираторный дистресс-синдром взрослых – РДСВ (adult respiratory distress-syndrome – ARDS*)» по аналогии с болезнью гиалиновых мембран у новорожденных [85]. Этот термин широко использовался в отечественной и зарубежной литературе, хотя на самом деле не очень точно отражал суть дела («шоковое легкое» было, пожалуй, точнее),

* В дословном переводе с английского это должно звучать как «синдром дыхательных нарушений (расстройств, бедствий) у взрослых».

кроме того, хорошо известно, что синдром нередко развивается и у детей (не новорожденных).

В 1992–1994 гг. Объединенная согласительная конференция американских и европейских экспертов (АЕСС) предложила объединить ОДН, вызванную пятью причинами:

- 1) аспирацией желудочного содержимого,
- 2) распространенной легочной инфекцией (бактериальной, вирусной, *Pneumocystis*),
- 3) утоплением,
- 4) ингаляцией токсических веществ,
- 5) ушибом легкого,

в понятие «острое повреждение легких» – ОПЛ (*acute lung injury – ALI*) [94]. Под термином РДСВ было предложено понимать крайне тяжелые стадии ОПЛ со снижением индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2) до 200 и ниже. Таким образом, единственным отличием ОПЛ с РДСВ от ОПЛ без РДСВ был низкий индекс оксигенации. Отсюда возник и стал общеупотребительным термин ОПЛ/ОРДС, под последними понимали «воспалительный синдром, связанный с повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и ассоциированный с комплексом клинических, рентгенологических и физиологических нарушений, которые не могут быть объяснены наличием левопредсердной или легочной капиллярной гипертензии (но могут с ней сосуществовать)» [1].

В отдельных публикациях можно найти и ряд иных определений, например: «...термином РДСВ обозначают артериальную гипоксемию, резистентную к обычным методам лечения и наступившую в результате первичного повреждения альвеолярно-капиллярных мембран, интерстициального и альвеолярного отека, микроателектазирования и образования в альвеолах и бронхиолах гиалиновых мембран» [56]; или «Острый респираторный дистресс-синдром представляет собой форму острой дыхательной недостаточности, которая является компонентом полиорганной недостаточности, развивается как неспецифическая реакция легких на различные повреждающие факторы, характеризуется определенной клинической, функциональной, рентгенологической и патоморфологической картинами» [4] или «...как частое осложнение критических состояний, обусловленное развитием некардиогенного отека легких в результате повреждения (дистрофия, некроз, апоптоз) эндотелия, альвеолярного эпителия, их базальных мембран (включая структуры аэрогематического барьера) и повышения проницаемости сосудов гемомикроциркуляции при воздействии экзогенных или эндогенных факторов агрессии» [51].

Пожалуй, наиболее приемлемым было определение, данное А.П.Зильбером: «ОПЛ (*ОРДС*) – компонент полиорганной недостаточности, связанный с первичным или вторичным повреждением всех слоев альвеолярно-капиллярной мембраны (эндотелиального, интерстиция и альвеолярного) эндо- и экзотоксическими факторами» [22].

Таблица 1.1

Частота развития ОРДС по данным различных исследований*

Страна	Источник	Частота развития ОРДС
США	Rubinfeld G.D. et al. (2007)	58,7 на 100 000 жителей
Франция	Roupie E. et al. (1999)	15,8% всех случаев ОДН
Швеция, Дания, Исландия	Luhr O.R. et al. (1999)	13,5 на 100 000 жителей

* Цит. по: Руднов В.А. и др. Эпидемиология и факторы риска ОРДС / В кн.: «Острый респираторный дистресс-синдром». Под ред. Б.Р.Гельфанда, В.Л.Кассиля. – М.: Литтерра, 2007. – С. 26–28.

В этих определениях не указываются причинные факторы токсемии – не указано, что является пусковым фактором появления токсинов, нет четкого различия между ОПЛ и ОРДС без прямого повреждения легких. Следует также учитывать, что ОРДС не всегда представляет собой компонент полиорганной недостаточности, а на ранних этапах его развития именно поражение легких служит ведущей и основной причиной тяжелого состояния больных. Полиорганная недостаточность может возникать на поздних стадиях ОРДС.

Объединение ОПЛ и ОРДС (ОПЛ/ОРДС) привело к весьма значительным расхождениям в рекомендациях и оценке результатов лечения. Так, летальность при ОПЛ/ОРДС, по сообщениям различных авторов, колебалась от 12 до более чем 50%, а следовательно, зависела от контингента наблюдавшихся больных и тяжести их состояния. Отсутствие четкого разделения синдромов также вызвало значительное расхождение в данных об эпидемиологии ОРДС в различных странах (табл. 1.1).

Решением АЕСС термин «респираторный дистресс-синдром взрослых» был заменен термином «острый респираторный дистресс-синдром» – ОРДС (acute respiratory distress-syndrome – ARDS; английская аббревиатура сохранилась без изменений).

По рекомендации АЕСС 1992–1994 гг. диагноз ОРДС предлагалось ставить на основании следующих четырех признаков [77; и др.]:

- 1) острое начало;
- 2) $PaO_2/FiO_2 \leq 200$, независимо от положительного давления в конце выдоха (ПДКВ);
- 3) двустороннее поражение на рентгенограмме;
- 4) давление заклинивания легочной артерии ≤ 18 мм рт.ст.

Однако гипоксемия при ОРДС не возникает внезапно, а развивается в течение какого-то времени, а столь выраженное снижение индекса оксигенации обычно появляется на поздних стадиях синдрома. Давление заклинивания легочной артерии, по нашему мнению, не может быть обязательным условием постановки диагноза.

Критика данных рекомендаций появилась уже в конце 1990-х годов [247, 283, 313; и др.]. Нам также было трудно согласиться с представлением об ОРДС просто как о крайне тяжелой стадии ОПЛ.

Таблица 1.2

**Классификация тяжести ОРДС по Согласительной комиссии (Берлин, 2011)
[150, 293]**

Выраженность процесса	Умеренная	Средняя	Тяжелая
Индекс оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	300 до 200	200 до 100	Ниже 100
Летальность, %	24–30	29–34	42–48
Длительность ИВЛ у выживших больных, сут.	2–11	4–14	5–17

Примечание. Сравнение должно быть проведено в условиях ПДКВ + 5 см вод.ст.

В последние годы вышли публикации ряда авторитетных исследователей, призывающих к пересмотру определения синдрома ОРДС [109, 361, 362].

Наконец, в июне 2011 г. АЕСС обсудила этот вопрос в Берлине. Было решено исключить из обязательных признаков ОРДС давление заклинивания легочной артерии, конкретизировать понятие рентгенологических изменений в легких, ввести такой важный параметр, как ПДКВ, а главное – разделить ОРДС на три степени или стадии по величине индекса оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) (табл. 1.2).

Это решение представляется существенным шагом вперед, во всяком случае признается, что ОРДС имеет определенные стадии и его диагноз не обязательно привязан к крайне низкой оксигенации артериальной крови ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ниже 200, как это было в старой дефиниции), однако представление об ОРДС по-прежнему остается связанным с понятием ОПЛ, а в определении степени тяжести синдрома не учитывается динамика индекса оксигенации в процессе лечения [114, 312].

Однако уже в 1989 г. было показано, что отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ при первичной диагностике ОРДС не имеет прогностического значения, хотя через 36–48 ч оно появляется [101]. Иными словами, определение низкого индекса оксигенации до начала лечебных мероприятий не является решающим, поскольку проведение энергичной терапии может изменить картину даже у больных в критическом состоянии.

Нет достоверной разницы между летальностью и длительностью ИВЛ у выздоровевших пациентов при ОРДС умеренной и средней тяжести.

В одном из последних обзоров на основании анализа публикаций за последние 18 месяцев авторы указывают, что, несмотря на появление новых взглядов на проблему («берлинское определение» синдрома), частота развития и летальность от ОРДС (более 40%) за последние 10 лет не снизились [360]. Это неудивительно, потому что, как было указано выше, трудно согласиться с возможностью определить тяжесть состояния больных по одному индексу оксигенации.

Не была учтена авторами «берлинского определения» ОРДС и предложенная еще в 1988 г. шкала тяжести повреждения легких (lung injury score – LIS) [262], в которую уже тогда были включены такие критерии, как распространенность рентгенологических изменений в легких, растяжимость

легких, индекс оксигенации и величина ПДКВ. Эта шкала показала свою практическую пригодность для определения тяжести ОРДС и широко используется клиницистами [35].

Начало развития ОРДС с уже имеющейся гипоксемии (см. «берлинское определение», умеренная стадия) не нацеливает клинициста обращать особое внимание на критерии риска развития ОРДС, появление продромальных признаков, на так называемый светлый промежуток, когда профилактические мероприятия наиболее эффективны и требуют применения не вентиляционных приемов, а терапии, направленной на нормализацию периферической микроциркуляции. Оценка стадии ОРДС и тяжести состояния больных по совокупности ряда широко используемых клинических и лабораторных параметров, не требующих дополнительной аппаратуры и трудоемких исследований этих показателей, приведена в главе 4 (см. табл. 4.2 и 4.3).

Вообще, позволим себе высказать некоторое сомнение в полезности «берлинского определения» для клинической практики. Заложенная в нем классификация скорее предназначена для прогнозирования исхода и длительности проведения респираторной поддержки, а также для осуществления статистического анализа. Но это не главные заботы, одолевающие врача у койки больного...

Здесь нельзя не остановиться на самом термине ОПЛ. Хотя представление об ОПЛ приобрело весьма широкое распространение, нам трудно с ним согласиться, так как все пять перечисленных патологических процессов имеют разную этиологию, разные клинико-рентгенологические проявления и требуют разного лечения. Патогенез различных форм ОПЛ разный, это справедливо даже для утопления в пресной или морской воде.

Исходя из этих соображений, мы считаем более целесообразным придерживаться классификации, предложенной Ю.Н.Шаниным и А.Л.Костюченко в 1975 г. [72], согласно которой ОДН можно разделить на вентиляционную и паренхиматозную. Вентиляционная ОДН возникает при поражении аппарата, обеспечивающего акт самостоятельного дыхания (центральную регуляцию, функцию дыхательных мышц, каркас грудной клетки). Под паренхиматозной ОДН понимают поражение дыхательных путей и легких, в основном последних.

Для определения места ОРДС в общих представлениях о дыхательной недостаточности можно разделить острую паренхиматозную дыхательную недостаточность на две формы (табл. 1.3):

- а) форму, при которой легкие поражаются «со стороны альвеол» (именно это происходит при ОПЛ, если следовать общепринятой терминологии);
- б) форму, при которой легкие поражаются «со стороны кровотока», в известной мере, вторично.

Во вторую форму с абсолютной точностью вписывается внелегочный ОРДС, который нельзя считать просто тяжелой стадией ОПЛ, так как ОРДС начинается не с первичного прямого воздействия на легкие, а является вторичным осложнением других, внелегочных патологических процессов [33, 34, 36]. В последние годы с целесообразностью выделения двух

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ОРДС

Как уже было отмечено в главе 1, для внелегочного ОРДС характерна определенная стадийность (фазовость) развития процесса. Обычно выделяют три стадии [219]:

1. *Экссудативная*, или *острая*, стадия; считается, что она развивается в течение первых 6 суток от начала процесса.

2. *Пролиферативная*, или *подострая*, стадия (4–10-е сутки).

3. Стадия *развития фиброза* (с 8-х суток начала ОРДС).

Некоторые авторы выделяют две основных стадии (экссудативную и пролиферативную), поскольку ряд процессов идет в легких одновременно с разной скоростью и интенсивностью [214] (рис. 3.1).

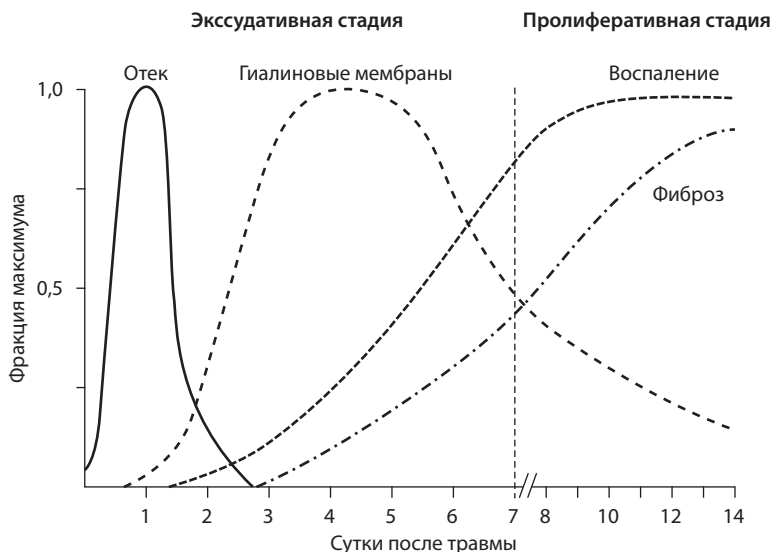


Рис. 3.1. Динамика изменений в легких на стадиях ОРДС (по А.А.Katzenstein, F.D.Askin, 1982 [214]).

При аутопсии умерших от внелегочного ОРДС прежде всего отмечается значительное увеличение массы легких (в 1,5–2 раза) за счет отека и полнокровия, они жестки на ощупь, имеются признаки гнойного трахеобронхита и бронхиолита, множественные ателектазы различной величины и давности, субплевральные кровоизлияния. На разрезе легочная ткань темно-красного цвета с кровоизлияниями, с подчеркнuto дольковым рисунком. С поверхности разреза обильно стекают пенистая жидкость и кровь.

Микроскопически для ранней стадии ОРДС характерно полнокровие капилляров, красные и белые тромбы в них, мелкие фокусы ателектазов, спавшиеся альвеолы, интерстициальный и внутриальвеолярный отек, начальные этапы деструкции эндотелия, расширение интерэндотелиальных капиллярных промежутков, в стенке некоторых альвеол появляются гиалиновые мембраны (рис. 3.2, см. *цв. вкл.*).

Во второй стадии ОРДС наблюдается дальнейшее увеличение плотности и массы легких, выраженная картина их распространенного поражения. На разрезе ткань темно-бурого цвета, напоминает ткань печени, еще больше кровоизлияний, но жидкости с разреза стекает меньше. Микроскопически – кровоизлияния в альвеолы и периваскулярно, еще больше выражены полнокровие и интерстициальный отек; увеличено количество коллабированных альвеол, где воздух содержится только в расширенных бронхиолах; тромбы и агрегаты из клеток крови содержатся не только в микрососудах, но и в сосудах среднего калибра. На многих участках отмечается разрушение межальвеолярных перегородок. Появляются очаги воспалительной инфильтрации. Самое же характерное для этой стадии – образование гиалиновых мембран вдоль стенок не спавшихся альвеол с фибринозным экссудатом в последних (рис. 3.3, 3.4, см. *цв. вкл.*). Нельзя исключить, что эти мембраны нарушают диффузию газов, в первую очередь кислорода, через альвеолярно-капиллярные мембраны, таким образом внося свой вклад в развитие резистентной гипоксемии при ОРДС.

В третьей стадии ОРДС видно увеличение плотности легочной ткани. На разрезе – пестрая, жесткая ткань. Обнаруживаются только небольшие воздушные участки розового цвета, много зон серого цвета (воспалительная инфильтрация) на фоне безвоздушной ткани темного цвета («мраморное легкое»). Микроскопически: диффузные кровоизлияния, увеличение количества и толщины гиалиновых мембран, много тромбов, очагов воспаления, часто с нагноением и распадом. Отек, нейтрофильные гранулоциты и макрофаги в просвете альвеол и интерстиции, распространенный коллапс альвеол, диффузные мелкоочаговые ателектазы. Отмечен также лизис гиалиновых мембран, лизис и организация экссудата и микротромбов, уменьшение объема функционирующей капиллярной сети. Полное нарушение архитектоники ацинусов.

На многих участках легких видно разрастание соединительной ткани с полным замещением ею коллабированных и разрушенных альвеол (фиброз).

По мере нарастания морфологических изменений происходит значительное снижение числа эндотелиоцитов в капиллярах и мелких артериях [47].

Таблица 3.1

Морфометрические показатели ткани легких при ОРДС ($M \pm m$)
(по Р.М.Крейн et al., 2003; цит. по О.Д.Мишневу и А.И.Щеголеву, 2007 [47])

Параметр	Контроль	ОРДС
Толщина межальвеолярных перегородок, мкм	7,18±0,88	32,11±5,69
Площадь интерстиция, мкм ²	49,6±5,9	110,0±6,8
Периметр альвеол, мкм	7,261±0,876	4,139±0,656
Площадь альвеол, мкм ²	132,05±5,8	71,7±6,8
Количество клеток в интерстиции, %	1,53±0,43	12,82±1,35
Количество клеток в просвете альвеол, %	1,84±0,66	35,19±4,14

В исследовании, проведенном в 2004 г., анализ 382 умерших от различных заболеваний, обусловивших острую дыхательную недостаточность с клиническими критериями ОРДС, показал, что только у 29,3% диагноз диффузного альвеолярного повреждения был подтвержден при вскрытии [142]. Однако при повторном анализе с учетом Берлинской классификации ОРДС в статье тех же авторов (2013) диффузное повреждение альвеол было найдено на вскрытии у 159 из 356 (44,6%) пациентов с клинической симптоматикой ОРДС, причем чем тяжелее было состояние больных в первые 72 часа после поступления, тем чаще обнаруживались и были более выраженными эти повреждения (у пациентов с легкой формой ОРДС в 12%, а при тяжелой форме – в 69%) [346].

Тяжесть поражения легочной ткани хорошо иллюстрирует таблица 3.1.

Как видно из таблицы 3.1, на пролиферативной стадии ОРДС наступает выраженное утолщение межальвеолярных перегородок, уменьшаются размеры альвеол и увеличивается количество клеток в них. Кроме того, возрастает площадь интерстиция и количество клеток в нем, но в меньшей степени, чем в альвеолах.

Еще одной особенностью внелегочного ОРДС является отмечаемый многими исследователями факт, что, в отличие от пневмонии, распространение поражения происходит не в пределах анатомических границ (сегментов, долей, одного легкого), а захватывает диффузно оба легких, особенно на поздних стадиях процесса.

Как уже было сказано выше, у больных, умерших при явлениях ОРДС, на различных участках легких можно увидеть практически все стадии развития процесса, но чем больше он прогрессирует, тем более обширные зоны легких подвергаются тяжелым морфологическим изменениям. Именно это нарастание и углубление структурных поражений легочной паренхимы и определяет

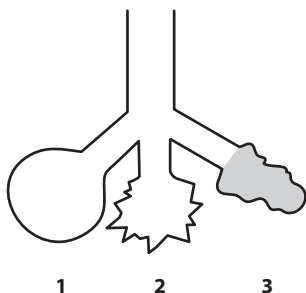


Рис. 3.5. Состояние легочных альвеол при ОРДС. Объяснение в тексте.

прогрессирование гипоксемии и клиническую картину ОРДС, описанную в главе 4.

Таким образом, при ОРДС в легких одновременно сосуществуют три вида альвеол (рис. 3.5):

1) альвеолы, не вовлеченные в патологический процесс (L.Gattinoni и A.Pesenti назвали эти участки «легкими новорожденного» – «baby lung» [164]);

2) альвеолы с поврежденной стенкой, которые стремятся к коллапированию при каждом выдохе, – нестабильные альвеолы;

3) спавшиеся альвеолы, заполненные отечной жидкостью, белком и клеточными элементами, эти альвеолы практически не поддаются раскрытию.

Кроме того, существует значительная разница в интенсивности поражения между вентральными и дорсальными отделами легких – под действием гравитации отечная жидкость больше скапливается в дорсальных участках, что позволило L.Gattinoni и соавт. сравнить легкие при ОРДС с мокрой губкой [160].

Эта неомогенность повреждения легких при ОРДС создает серьезные проблемы при проведении ИВЛ (см. главу 8).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА ОРДС. ОРДС И ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Критерии постановки диагноза ОРДС

В прошлом считалось, что для постановки диагноза ОРДС необходимо наличие следующих признаков [149] (см. главу 1):

- 1) острое начало;
- 2) $PaO_2/FiO_2 \leq 200$;
- 3) двусторонность поражения на рентгенограмме;
- 4) давление заклинивания легочных капилляров ≤ 18 мм рт.ст.

В «берлинском определении» 2011 г. приводятся следующие обязательные признаки [150, 295, 313]:

- 1) острое начало;
- 2) двустороннее поражение на рентгенограмме;
- 3) гипоксемия, не устранимая высокой FiO_2 .

Все же нам кажется оправданным на основании нашего опыта несколько расширить перечень признаков, характерных для внелегочного ОРДС.

1. Имел место воздействующий фактор (гиповолемический шок, сепсис и др.; см. главу 2), приведший к выраженным нарушениям гемодинамики и периферической микроциркуляции.

2. Наличие «светлого» промежутка между воздействующим фактором и началом клинических проявлений (от 10–12 ч до 2–3 сут.).

3. Прогрессирующее снижение растяжимости легких, раннее поражение их метаболических функций (в частности, снижение фибринолитической активности крови).

4. Развитие гипоксемии, резистентной к ингаляции кислорода, при отсутствии данных за острую левожелудочковую недостаточность.

5. Нарастающее увеличение функционального мертвого пространства (отношения V_D/V_T).

Существование «светлого» промежутка имеет принципиальное значение, так как при наличии факторов риска развития ОРДС есть возможность провести ряд профилактических мероприятий.

Утверждать, что для постановки диагноза ОРДС необходимо наличие всех приведенных признаков, мы не можем. Некоторые исследователи вообще считают, что диагноз следует ставить прежде всего на основании клинических проявлений, а из результатов исследований имеют значение только данные анализа газов крови и рентгенограммы; дополнительные методы исследования приводят к лишней потере времени. Хотя мы не разделяем полностью это мнение, клинические данные в диагностике имеют первостепенное значение, поэтому мы с них и начнем.

Клинические проявления ОРДС

Развитие внелегочного ОРДС можно разделить на четыре стадии.

I стадия. Как было указано выше, для внелегочного ОРДС характерен «светлый» промежуток от нескольких часов до 2–3 сут. с момента возникновения какой-либо катастрофы, например травмы или кровопотери (пусковой момент). Сознание обычно ясное, больной контактен, но несколько эйфоричен. Настораживающими признаками являются умеренная одышка, дыхание через постоянно полукрытый рот (симптом Гологорского), прерывистая речь, сохраняющаяся тахикардия (90–110 уд./мин), АД нормальное, стабильное, но повышается при легкой физической нагрузке. В задних отделах легких дыхание становится жестким. Может быть непродуктивный кашель.

Индекс оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) обычно около 300, может быть и выше, но отмечается некоторое снижение PaCO_2 до 34–32 мм рт.ст.

II стадия. В конце первых – начале вторых суток (или немного позже) наступает ухудшение состояния пациентов, порой очень резкое. Первыми признаками чаще являются изменения психики: больные становятся беспокойными, у части из них отмечается неадекватность поведения. Жалуются на ощущение нехватки воздуха. Дыхание и пульс учащаются при нормальной температуре тела, ЧСС 110–120 в минуту, повышается АД. У лиц молодого и среднего возраста, не страдавших ранее артериальной гипертензией, систолическое давление может подниматься до 160–170 мм рт.ст. При аускультации появляется жесткое дыхание над всеми легочными полями, иногда сухие хрипы в заднебоковых отделах. Выявляется артериальная гипоксемия: индекс оксигенации снижен до 250–200; PaCO_2 , как правило, снижено (30–32 мм рт.ст.) за счет спонтанной гипервентиляции.

III стадия. Эта стадия обычно развивается на 2–3-и сутки от начала поражения легких, но иногда немного раньше или позже. Появляются четкие признаки ОДН. Больные, как правило, уже не могут обеспечивать себя самостоятельным дыханием и нуждаются в респираторной поддержке. Сознание спутано, сопор. Резкая одышка, частота дыхания 25–30 в минуту,

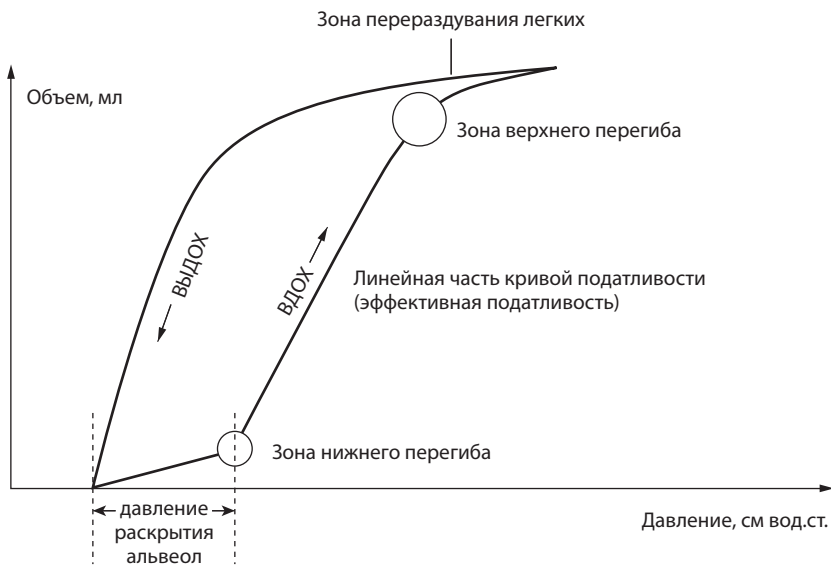


Рис. 4.5. Статическая петля объем–давление.

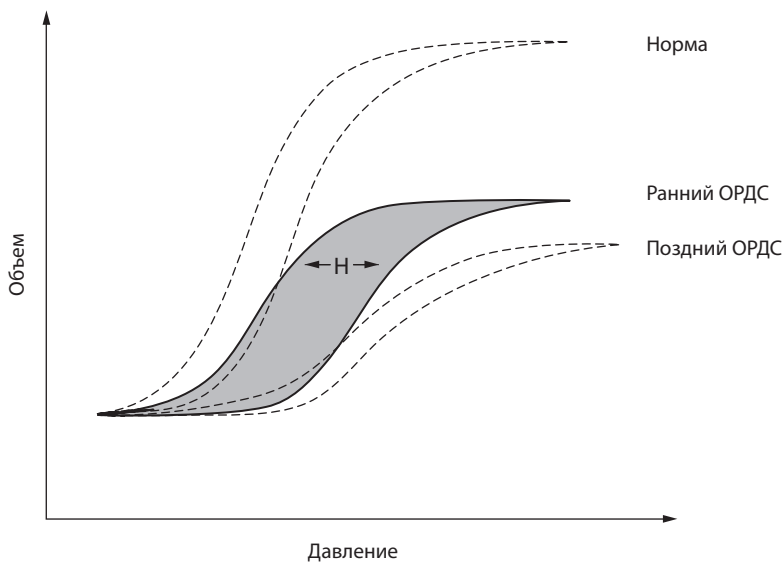


Рис. 4.6. Статическая петля объем–давление на разных стадиях ОРДС (по J.J.Marini, A.P.Wheeler, 1997 [250]).

СТРАТЕГИЯ «ОТКРЫТЫХ ЛЕГКИХ», МОБИЛИЗАЦИЯ АЛЬВЕОЛ

В отличие от сторонников стратегии «щадящей», или «предохраняющей», ИВЛ, пропагандирующих малые дыхательные объемы и низкое ПДКВ (см. главу 8), в 80–90 годах XX века группа исследователей во главе с V.Lachmann [224] начала разрабатывать режимы ИВЛ, позволяющие при ОРДС открыть и поддерживать раскрытыми нестабильные альвеолы, т.е. бороться с гипоксемией устранением распространенных микроателектазов. Эта методика получила название «стратегия “открытых легких”» или «приемы “мобилизации, или раскрытия, альвеол”» (alveolar recruitment maneuver).

Под «открытыми легкими» понимают такое состояние, при котором внутрилегочное шунтирование крови составляет менее 10%, а PaO_2 при $FiO_2 = 1,0$ выше 450 мм рт.ст. [20].

Основные принципы методики укладываются в три положения:

- 1) раскрыть спавшиеся нестабильные альвеолы;
- 2) сохранить их открытыми;
- 3) поддерживать оптимальный газообмен при возможно наименьшей амплитуде давления в дыхательных путях и возможно наименьшем среднем давлении в дыхательных путях.

Единственный способ раскрыть спавшиеся альвеолы – создать в них достаточно высокое давление на вдохе (иногда до 60 см вод.ст.). Чтобы удержать их раскрытыми, необходимо ПДКВ (иногда выше 25 см вод.ст.). Для определения уровней этих давлений и для ликвидации тяжелой, не поддающейся коррекции другими способами гипоксемии существует ряд приемов мобилизации (раскрытия) альвеол (alveolar recruitment) [278].

Рядом работ установлено, что кратковременное увеличение максимального инспираторного давления ($P_{\text{пик}}$) в легких выше 40 см вод.ст. переводит легкие в состояние, при котором могут существенно изменяться как их биомеханические свойства за счет увеличения объема вентилируемых альвеол, так и вентиляционно-перфузионные отношения (V_A/Q_T). При достижении этого давления и открытия альвеол продолжение вентиляции может происходить с меньшими значениями $P_{\text{пик}}$ [185, 221].

Если легкие после снижения в них инспираторного давления удастся удержать в открытом состоянии (выше мы уже указали, что этого можно достичь созданием достаточного ПДКВ), газообмен будет поддерживаться на оптимальном уровне даже при небольшой разнице $P_{\text{пик}}$ и ПДКВ.

Оптимизация ПДКВ при выполнении приема мобилизации заключается в постепенном снижении его первоначально установленного уровня [338]. В этих условиях в газообмен вовлекается больший объем поврежденной ткани легких при более низком уровне ПДКВ, чем при традиционных способах его оптимизации [146].

Показано, что неадекватно подобранное ПДКВ после приема мобилизации может привести к повторному коллабированию альвеол.

Методы открытия альвеол

В настоящее время описаны многочисленные методы раскрытия альвеол.

ИВЛ с повышением управляемого давления (пошаговая методика – *stepwise*)

Для выполнения этой методики обычно используют респиратор, имеющий специальную функцию «open lung tool», например «Servo-i» («Maquet», Швеция). Прием начинают с режима ИВЛ с управляемым давлением, отношением $T_I:T_E = 1:1$ и ПДКВ, на 2 см превышающим зону нижнего перегиба кривой объем–давление. Постепенно с шагом 1–2 см вод.ст. повышают $P_{\text{пик}}$ под контролем динамической растяжимости легких ($C_{\text{дин}}$), которая увеличивается по мере повышения инспираторного давления (и, естественно, дыхательного объема, который может достигать 800–900 мл и более). «Точка открытия» наступает при минимальном значении $P_{\text{пик}}$, при котором прекращается рост $C_{\text{дин}}$. Следует заметить, что «точка открытия» часто наступает при $P_{\text{пик}}$ 40–50 см вод.ст., но может потребоваться и 60–70 см вод.ст. Затем повышают ПДКВ с шагом 3–5 см вод.ст. в течение 10–15 мин до 15 см вод.ст. После этого в течение 10 дыхательных циклов параметры вентиляции не меняют, чтобы добиться расправления максимального числа ателектазов, а далее постепенно с шагом 1 см вод.ст. уменьшают ПДКВ до уровня, при котором начинается снижение $C_{\text{дин}}$. Давление в конце выдоха, при котором снижается растяжимость легких, и определяется как «точка закрытия» [20].

Данный прием мобилизации альвеол рекомендуется проводить в условиях глубокой седации и миорелаксации, под постоянным контролем SpO_2 , ЧСС и АД. При снижении систолического АД ниже 80 мм рт.ст. увеличение давления на вдохе прекращают, даже если «точка открытия» не достигнута.

РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ВНЕЛЕГОЧНОГО ОРДС

Практически все положения, которые представлены в этой главе, уже обсуждались в предыдущих главах. Мы умышленно допускаем определенные повторения, поскольку эти вопросы весьма значимы для клинической практики.

Ранняя (I) стадия ОРДС

Как было указано в главе 4, для внелегочного ОРДС характерен «светлый» промежуток от нескольких часов до 2–3 сут. с момента возникновения какой-либо катастрофы (пусковой момент). У больных имеются факторы риска развития ОРДС (см. главу 2). В этот период четких признаков дыхательной недостаточности и выраженной гипоксемии нет ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, но > 250), однако имеется ряд симптомов, которые можно расценить как предвестники их возникновения (симптом Гологорского, стойкая тахикардия не более 100 ударов в минуту, умеренная гипокапния).

На этой стадии синдрома наибольшее значение имеет профилактика развития дыхательной недостаточности: восстановление полноценной микроциркуляции на периферии, устранение продолжающегося спазма сосудов и вазоплегии, предупреждение образования сладжей и микротромбов, а также начинающегося микроателектазирования альвеол.

Всем пациентам показаны постоянные ингаляции кислорода через маску или хотя бы носовые катетеры. Целесообразно применение метода СДППД с невысоким уровнем последнего (5–7 см вод.ст.), который пациенты обычно хорошо переносят. СДППД можно проводить сеансами по 15–20 мин каждые 1–2 часа, если же имеется тенденция к снижению индекса оксигенации или пациент отмечает, что он лучше себя чувствует во время сеанса, – непрерывно.

В отделениях, где есть аппаратура и опыт использования струйной ВЧ ИВЛ, можно рекомендовать применение этого метода через катетер, введенный в трахею транскутанно (см. главу 7).

Некоторое время тому назад были сделаны попытки применять при ранних стадиях ОРДС у взрослых пациентов неинвазивную вентиляцию легких через маску, однако в настоящее время подавляющее число клиницистов отказались от этой методики в связи с ее низкой эффективностью.

Очень важная задача интенсивной терапии на ранней стадии ОРДС – не пропустить момента, когда возникают показания к ИВЛ (см. главу 7).

Развившийся ОРДС (II–III стадии)

Если предотвратить нарастание дыхательной недостаточности не удалось, показана ИВЛ. Особенности ее проведения при ОРДС отражены в главах 7, 8 и 9; здесь мы отметим только основные вопросы выбора начальных режимов.

Пока больной находится под воздействием миорелаксантов и/или гипнотиков после интубации трахеи, мы рекомендуем использовать традиционную ИВЛ в режиме с управляемым объемом с V_T 8–9 мл/кг (или в режиме с управляемым давлением с $P_{\text{пик}}$, достаточным для обеспечения такого же V_T), частотой 18–20 в минуту, $FiO_2 = 1,0$, ПДКВ более 7 см вод.ст., отношением $T_I:T_E$ не более 1:1. Через 20–30 мин, еще до окончания действия препаратов, угнетающих самостоятельное дыхание, можно под контролем SpO_2 начать постепенное снижение FiO_2 , стремясь, чтобы она была не выше 0,6 (если это не сопровождается снижением SpO_2 ниже 93–94%).

После восстановления у больного самостоятельного дыхания необходимо подобрать такие параметры ИВЛ, чтобы пациент был в состоянии «дыхательного комфорта» без необходимости угнетения спонтанного дыхания (см. главу 7). Напомним основные принципы адаптации:

- Надо адаптировать респиратор к больному, а не наоборот!
- Больному необходимо подобрать тот *минимальный* объем минутной вентиляции легких, при котором у него создается «дыхательный комфорт».
- Следует избегать назначения препаратов, угнетающих самостоятельное дыхание, для «синхронизации» пациента с респиратором.

Напомним, что в настоящее время практически все клиницисты при ОРДС рекомендуют во время ИВЛ использовать относительно малые дыхательные объемы (мы бы сказали – по возможности наименьшие для данного больного в данный момент) и высокое ПДКВ.

Если у пациента сохраняется выраженная гипоксемия, ее необходимо, насколько это возможно, устранить, причем следует использовать не FiO_2 выше 0,6, а методы, представленные в главах 9, 10, 11.

Ниже мы в сжатом виде приводим **рекомендации по проведению респираторной поддержки при ОРДС на II–III стадиях:**

- $V_T = 9\text{--}10$ мл/кг (630–700 мл при должной массе тела 70 кг);
- частота вентиляции = 14–20 в минуту (МОД 9–14 л/мин);
- отношение $T_I:T_E = 1:1,5$ или 1:1. Рекомендуется не допускать появления ауто-ПДКВ;
- снижающаяся форма кривой потока; при постоянном потоке инспираторная пауза (плато) не более 30% от T_I ;
- ПДКВ подбирается при проведении приема мобилизации альвеол (в среднем оно составляет 12–15 см вод.ст., но может быть и значительно выше), под контролем SpO_2 , газов крови и гемодинамики;
- обязательно включить режим «периодическое раздувание легких»;
- на всех этапах проведения респираторной поддержки целесообразно время от времени пробовать заменить ИВЛ на ВВЛ (ВПД+СППВЛ, ВЛОД, PAV). Если какой-либо жизненно важный параметр состояния больного при этом ухудшается, немедленно вернуться к прежнему режиму ИВЛ;
- при сохранении резистентной гипоксемии обязательно использовать приемы мобилизации альвеол и пром-позицию; при возможности – ингаляцию NO и экзогенного сурфактанта, ВЧО, ЭКМО артериальной крови.

Поздняя (IV) стадия ОРДС

На этой стадии поражение легких становится критическим, повреждению подвергаются не только альвеолы, но и интерстиций, соединительнотканый каркас легких. Характерно также развитие сепсиса, гнойно-септических осложнений и ПОН. Именно в поздней стадии ОРДС наиболее вероятны такие осложнения, как баро- и волюмотравма, вплоть до возникновения пневмоторакса.

Нам представляется, что на этой стадии синдрома оправдано применение стратегии так называемой щадящей, или «предохраняющей», ИВЛ. Обоснование этой методики вентиляции легких и наше к ней отношение подробно изложены в главе 8. Здесь же мы кратко напомним ее основные положения.

- Рекомендуется использовать ИВЛ с управляемым давлением: $P_{\text{пик}} < 35$ см вод.ст., $P_{\text{плат}} < 30$ см вод.ст.
- $V_T \sim 5\text{--}7$ мл/кг (350–490 мл при массе тела 70 кг), развивающаяся при этом гиперкапния считается допустимой (если pH артериальной крови не ниже 7,2).
- Частота вентиляции 24–28 в минуту (МОД 8,5–14,0 л/мин).
- FiO_2 должна быть достаточной для поддержания SpO_2 выше 90%.
- $T_I:T_E = 1:1$ и более (для введения большего V_T при ограниченном $P_{\text{пик}}$).
- Внешнее ПДКВ не выше 9–10 см вод.ст. (так как при такой частоте вентиляции обязательно развивается ауто-ПДКВ), но и не ниже 7 см вод.ст.
- При стойкой гипоксемии показано сочетание традиционной ИВЛ со струйной ВЧ ИВЛ, ЭКМО.

Таблица 12.1

Тактика респираторной поддержки на различных стадиях ОРДС

Стадии ОРДС	I	II	III	IV
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	>300	200–250	<200	<100
Шкала LIS, баллы	0,5–1,5	1,5–2,5	2,75–3,0	3,5–4
Рекомендуемая тактика	Ингаляции O_2 ; СРАР, ВЧ ИВЛ через транскутанный эндотрахеальный катетер	ИВЛ: VCV, V_T 9–10 мл/кг; $P_{\text{плат}}$ <30 см вод.ст.; частота 14–20 в минуту; ПДКВ 12–18 см вод.ст. (иногда выше, подбирать при снижении); мобилизация альвеол*, прон-позиция; ингаляции NO, сурфактанта, простациклина; ВЧО; ЭКМО		ИВЛ: PCV, давление <30 см вод.ст. (V_T 5–7 мл/кг); частота 24–28 в минуту; ПДКВ \leq 10 см вод.ст.; сочетанная ИВЛ, ЭКМО

* ПДКВ менее эффективно при первичном (легочном) ОРДС [301].

Для поздних стадий ОРДС характерна глубокая и трудноустраняемая гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$). Применение на этих стадиях таких методов, как мобилизация альвеол и высокое ПДКВ, считается малоэффективным и опасным. Другие методики (прон-позиция, ингаляции NO, простациклина и сурфактанта) также не способствуют повышению PaO_2 . Пожалуй, наиболее приемлемыми средствами устранения гипоксемии можно считать сочетание традиционной ИВЛ со струйной ВЧ ИВЛ или ВЧО, а также ЭКМО.

В схематическом виде тактика респираторной поддержки на различных стадиях внелегочного ОРДС представлена в таблице 12.1.

Общие рекомендации

Суммируя все приведенные данные, мы можем в общем виде представить рекомендации по выбору параметров ИВЛ при ОРДС.

- Рекомендуется устанавливать дыхательный объем, при котором $P_{\text{пик}}$ не превышает 35 см вод.ст., а $P_{\text{плат}}$ – 30 см вод.ст., однако важнее установить ПДКВ, при котором перепад давления ($P_{\text{пик}} - \text{ПДКВ}$) становится минимальным, даже если при этом $P_{\text{пик}}$ и $P_{\text{плат}}$ оказываются выше указанных пределов.
- Рекомендуется снизить FiO_2 до величины ниже 0,6 (если при этом SpO_2 не снижается ниже 95%), а если у больного сохраняется артериальная гипоксемия, устранять ее рекомендуется не увеличением FiO_2 , а приемами мобилизации альвеол и подбором оптимального ПДКВ.
- Рекомендуется устанавливать частоту вентиляции и отношение $T_I:T_E$, при которых не образуется ауто-ПДКВ, однако важнее, чтобы пациент был хорошо адаптирован к респиратору.
- Включите триггер и программу адаптирующегося потока («auto-flow» или «CMV+»), даже если проводите ИВЛ, а не ВВЛ.
- Чем раньше удалось перейти от ИВЛ к ВВЛ, тем лучше.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авдеев С.Н.* Острый респираторный дистресс-синдром [Электронный ресурс] // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, №4. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/05_04/330.shtml.
2. Анестезиология и интенсивная терапия. Практическое руководство / Под ред. Б.Р.Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 576 с.
3. *Атаханов Ш.Э.* Способ сочетанной традиционной и высокочастотной искусственной вентиляции легких // Анест. и реаниматол. – 1985. – №4. – С. 27–29.
4. *Багдатов В.Е., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р.* Респираторный дистресс-синдром взрослых // Вестник интенсивной терапии. – 1996. – №4. – С. 9–14.
5. *Багдатов В.Е., Гологорский В.А., Лапина И.Ю., Нистратов С.Л.* Влияние искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха на содержание внесосудистой воды в легких // Анест. и реаниматол. – 1988. – №3. – С. 55–57.
6. *Багдатов В.Е., Кассиль В.Л., Евдокимов Е.А. и др.* Клиника и диагностика ОРДС / В кн.: «Острый респираторный дистресс-синдром». Под ред. Б.Р.Гельфанда, В.Л.Кассиля. – М.: Литтерра, 2007. – С. 68–83.
7. *Болтенков Н.Д.* Высокочастотная осцилляционная вентиляция легких в комплексной терапии тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных детей: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 184 с.
8. *Баутин А.Е.* Профилактика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома после операций на сердце и аорте: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – 2015.
9. *Власенко А.В., Голубев А.М., Мороз В.В. и др.* Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямими этиологическими факторами // Общая реаниматология. – 2011. – №7 (3). – С. 5–13.
10. *Власенко А.В., Закс И.О., Мороз В.В.* Нереспираторные методы терапии синдрома острого паренхиматозного поражения легких // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – №2. – С. 31–38; №3. – С. 3–11.
11. *Власенко А.В., Неверин В.К.* Оптимизация параметров механической вентиляции легких с управляемым объемом у больных с острым двусторонним и односторонним паренхиматозным поражением легких. Пособие для врачей. – М.: НИИ общей реаниматологии РАМН, 2002. – 48 с.