



А.Г. Чучалин

Отек легких: лечебные программы

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

A.G. Chuchalin

Pulmonary oedema: treatment programmes

Отек легких, развившийся у больных с самой разнообразной патологией, требует проведения незамедлительных лечебных мероприятий, целью которых являются борьба с острой дыхательной недостаточностью и элиминация факторов, влияющих на процесс аккумуляции воды, электролитов и белков в экстраваскулярном пространстве легких. Рациональная терапия должна быть построена на точной диагностике и понимании тех патологических процессов, с которыми связано развитие отека легких. Стратегия профилактики отека легких обеспечивает более высокие показатели качества жизни больных.

Современные клинические рекомендации облегчают врачу выбор рациональной и эффективной терапии больного с одной из форм отека легких (алгоритм ведения больного с отеком легких — см. рисунок).

Основные принципы начальной терапии построены на том, чтобы уменьшить клинические проявления острой дыхательной недостаточности. Эта цель достигается адекватной респираторной поддержкой: назначается кислород или, в более тяжелых случаях, приступают к неинвазивной вентиляции легких. Если требуется проведение реанимационных мероприятий, то не исключается искусственная вентиляция

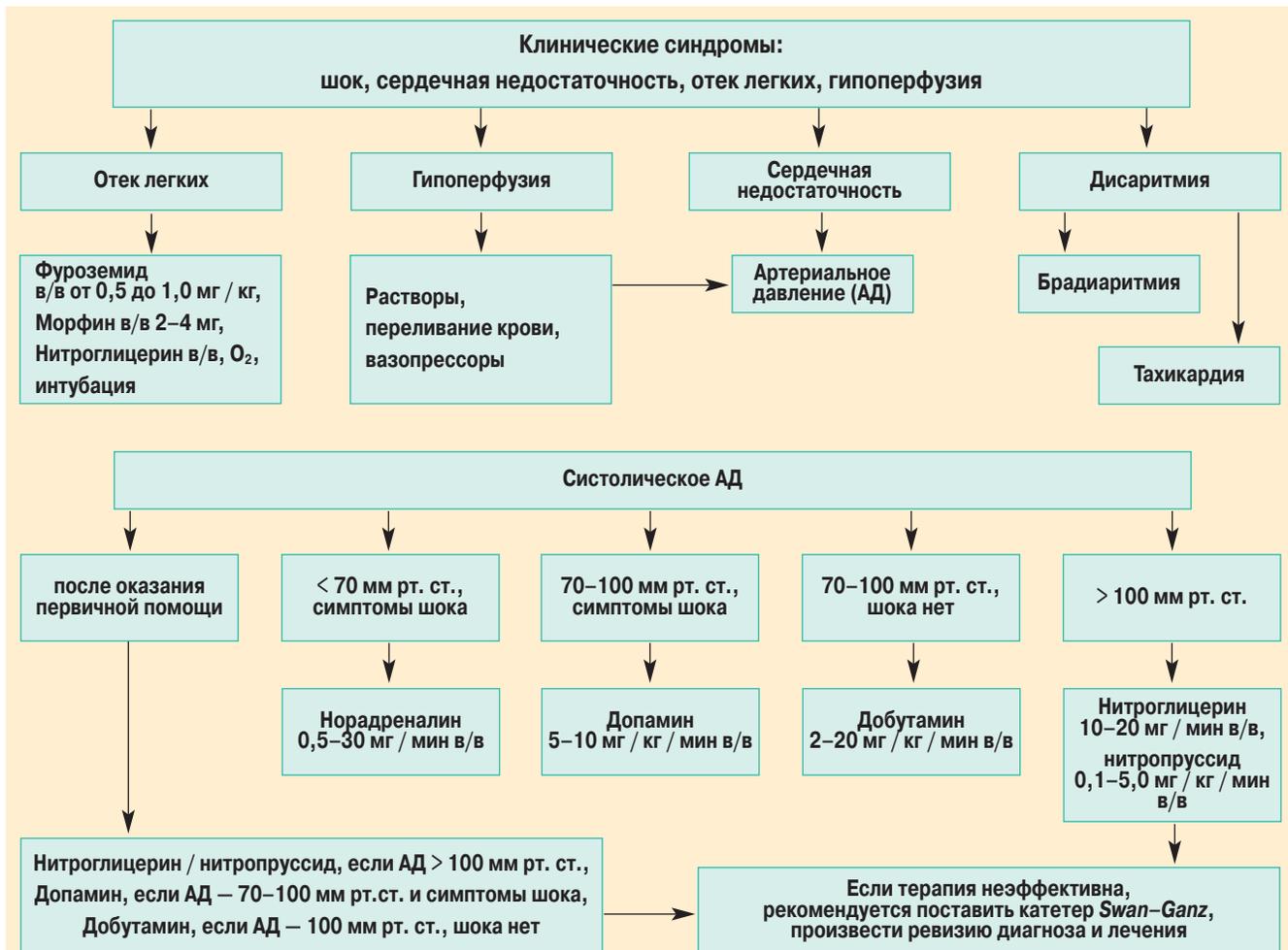


Рис. Алгоритм ведения больного с отеком легких

легких. Современные методы респираторной поддержки существенно повлияли на исход отека легких.

Большой опыт накоплен врачами по применению сульфата морфина в целях купирования отека легких. Препарат рекомендуется вводить внутривенно (в/в) медленно (в течение нескольких минут). Выполнять рекомендации необходимо строго, в противном случае могут проявиться нежелательные побочные реакции на введение морфина. К таким реакциям относится либерация гистамина, которая может вызвать бронхоспастическую реакцию и тем самым усугубить проявления дыхательной недостаточности. С гистамином связывают и увеличение сосудистой проницаемости, что в случае отека легких может так же отрицательно сказаться на выраженности дыхательной недостаточности. Поэтому очень важно при назначении морфина всегда вводить его медленно и обязательно визуально контролировать общее состояние больного. Соблюдая эти рекомендации, можно не опасаться угнетения активности дыхательного центра. Морфин является очень важным лекарственным средством, особенно при лечении кардиогенного отека легких (КОЛ). Его центральный механизм действия приводит к выраженному седативному эффекту, с ним связывают также вазодилатацию. Он не угнетает контрактильную функцию миокарда, при его назначении существенно снижается давление в микрососудах легких, что оказывает положительное влияние на центральную гемодинамику. Гипотензивное действие морфина проявится только тогда, когда назначаются дозы > 10 мг или когда объем циркулирующей крови снижен и требуется восполнение венозного объема крови. В тех клинических ситуациях, когда по разным причинам невозможно назначить лекарственные средства, прибегают к рекомендациям, которыми пользовались врачи во все времена. Имеются в виду возвышенное положение больного в постели и наложение жгутов на его конечности. Эти приемы немедикаментозного лечения позволяют уменьшить венозный приток крови к правым отделам сердца. Больного укладывают в постели в положении полусидя, что дает возможность венозной крови задерживаться в нижних конечностях, т. е. больному придается положение ортопноэ. Больного следует освободить от одежды, и обеспечить достаточный приток свежего воздуха в помещение, где он находится. Спокойная обстановка и уверенные действия врача часто оказывают существенную помощь в лечении больного с отеком легких. На верхние и нижние конечности рекомендуется наложить манжеты или жгуты, которые рекомендуется распускать каждые 15 мин. Общая продолжительность этих мероприятий не должна превышать 45 мин. Наконец, опыт врачей прошлого показал достаточную эффективность кровопусканий. Объем крови, который может быть удален из вен, не должен превышать 500 мл. Однако если у больного с отеком легких отмечается гипотония, то кровопусканий рекомендуется избе-

гать. Ингаляции кислорода необходимо производить через маску, которая плотно прилегает к лицу. Повышенное давление в дыхательных путях играет важную роль в снижении внутрисосудистого давления в легких, что имеет патогенетическое значение в разрешении отека легких. При проведении респираторной поддержки рекомендуется мониторировать эффективность этих лечебных мероприятий по параметрам кислорода. При оказании неотложных мероприятий лечение начинают с ингаляции кислорода. Обычно используется 60%-ный кислород от 2 до 4 л / мин. В течение ближайших 10–15 мин необходимо оценить эффективность проводимой ингаляции кислорода. Повышение сатурации кислорода на 2–3 % расценивается как эффективный ответ на ингаляцию кислородом. Необходимо стремиться к сатурации O_2 , которая должна приблизиться к 95 %. Рекомендуется избегать назначения чистого кислорода, т. к. он может проявить свои токсические свойства. Однако при тяжелых реанимационных ситуациях порой приходится ингалировать 100%-ный кислород.

После оказания неотложной первой помощи больному назначается комплексная терапия, которая включает в себя вазодилататоры, диуретики, лекарственные средства с инотропным действием. Основная цель комплексной терапии — снизить гидростатическое давление в легочных капиллярах и тем самым уменьшить количество жидкости, которая фильтруется в экстравазальное легочное пространство. Решив данную задачу, можно ожидать улучшения транспорта кислорода. Большая дискуссия и по сегодняшний день идет о целесообразности постановки плавающего катетера в легочную артерию. Это продиктовано сообщениями, что смертность в группе больных, у которых был использован плавающий катетер, выше, чем у тех, у которых он не использовался. В последних клинических рекомендациях Американского общества анестезиологов эти данные поставлены под сомнение. Очевидно, что врач и персонал должны быть хорошо обучены технике постановки катетера и соблюдать требования по уходу за ним. (В литературе содержатся сведения об индуцированном катетером сепсисе.) Особенно важно воспользоваться этим методом у тяжело больных, у которых природа отека легких не установлена; требуется более тщательный подбор лекарственных средств для лечения респираторного дистресса, шока, полиорганной недостаточности. Оценка центральной гемодинамики также позволяет выбрать оптимальные режимы вентиляционного пособия. Таким образом, постановка катетера *Swan—Ganz* позволяет решить многие вопросы диагностики и дать более полную оценку эффективности проводимого лечения.

Назначение вазодилаторов имеет патогенетическое значение, т. к. они могут оказывать влияние на острое повышение давления в микрососудах легких. Эффект наступает в течение нескольких минут; дилатация вен приводит к увеличению емкости сосу-

дов, и кровь распределяется по периферии. Конечной целью влияния вазодилаторов является снижение количества крови, которое фильтруется через капилляры легких. Ударный и минутный сердечный объемы возрастают за счет эффекта дилатации артерий, таким образом, работа сердца становится энергетически более эффективной. В лечении отека легких применяют один из 3 классов вазодилаторов: венодилатор (например, нитраты), дилаторы артериол (например, фентоламин, гидралазин) и дилаторы смешанного действия (например, нитропруссид).

Нитропруссид натрия обладает прямым действием дилатации гладких мышц артериол и вен, что приводит к снижению резистентности сосудов и поэтому увеличивает минутный объем посредством снижения постнагрузки; он также снижает сопротивление току крови в аорте и левом желудочке. Назначение нитропруссида натрия достаточно быстро приводит к положительному эффекту, купируя отек легких. Однако необходимо строго титровать и индивидуально подбирать эффективную дозу нитропруссида натрия, в противном случае может развиваться гипотония, которая окажет негативное влияние на процесс разрешения отека легких. Индивидуальное дозирование нитропруссида натрия достигается мониторингом артериального давления. Длительное введение нитропруссида натрия может привести к другому нежелательному эффекту: может развиваться интоксикация цианидом или тиоцианатом. Период полувыведения тиоцианата колеблется от 3 до 7 сут., в то время как у нитропруссида натрия он существенно короче — 10 мин. Рекомендуется определять в крови концентрацию цианида и тиоцианата, если терапия нитропруссидом натрия проводится в течение нескольких дней. Механизм интоксикации связан с высвобождением цианида из эритроцитов при их реакции с нитропруссидом натрия. Этим метаболическим расстройством предшествует развитие метаболического ацидоза. Гипоксемия может нарастать при назначении вазодилаторов, что обусловлено эффектом вазодилатации, при котором перфузия крови увеличивается в легких через те ее участки, которые не вентилируются. Другой механизм, с которым связывают увеличение гипоксемии, обусловлен образованием метгемоглобина, который образуется в ответ на введение нитроглицерина или нитропруссида натрия.

Стартовая доза нитропруссида натрия обычно составляет 10 мг / мин, препарат вводится в/в. Доза удваивается каждые 3–5 мин до тех пор, пока не удастся достичь желаемого эффекта. При этом систолическое артериальное давление не должно быть ниже 90, а диастолическое — ниже 60 мм рт. ст. У большинства больных эффективной дозой является 50–100 мг / мин.

Нитроглицерин и другие нитраты также обладают прямым действием на гладкие мышцы вен, что отличает эту группу лекарственных средств от нитропруссида натрия. Внутривенное введение нитрог-

лицерина особенно показано больным с инфарктом миокарда или же застойной сердечной недостаточностью, у которых развился отек легких. Нитроглицерин вызывает эффект дилатации коллатеральных сосудов сердца, тем самым уменьшает гипоксемию миокарда. При пограничной артериальной гипертензии с нитроглицерином связывают и его гипотензивное действие. Гипотензивный эффект средних и высоких доз нитроглицерина имеет разные механизмы. Так, при средних дозах снижение системного артериального давления происходит преимущественно за счет возросшего количества крови, которая заполняет венозные сосуды, — эффекта дилатации вен. Высокие дозы нитроглицерина оказывают уже гипотензивный эффект за счет релаксации мышц артериол. При назначении высоких доз нитроглицерина необходимым условием является строгий контроль над систолическим и диастолическим артериальным давлением. Внутривенная инфузия нитроглицерина начинается с дозы от 10 до 15 мг / мин с последующим ее увеличением на 5–10 мг каждые 5 мин. Контролем служат показатели артериального давления, и если оно снизилось на 20 % от исходного уровня, то считается, что эффект снижения давления в легочных капиллярах достигнут. Больных часто начинает беспокоить головная боль, порой она носит нестерпимый характер, и они вынуждены принимать анальгезирующие лекарственные препараты. Если отек легких протекает на фоне ангинозного статуса, то он под действием нитроглицерина часто купируется. Появление тахикардии при инфузионной терапии свидетельствует о снижении сердечного выброса. В этом плане более предпочтительно назначать нитропруссид натрия.

Изосорбид динитрат также является одним из препаратов группы вазодилаторов, которые применяют при лечении отека легких. Считается, что назначение высоких доз изосорбида динитрата в/в вместе с маленькими дозами фуросемида является оптимальной схемой ведения больных с КОЛ. Действие лекарственного средства начинается быстро, и пик приходится на 5–ю мин от начала его введения. Период его выведения очень быстрый, поэтому эффект продолжается не более 30 мин. Изосорбид начинают вводить в/в с 3 мг болюсно и повторяют каждые 5 мин. Эффективной дозой изосорбида считается та, при которой выросла сатурация, снизилось артериальное давление на 30 % от исходного уровня, но систолическое давление не опустилось ниже 90 мм рт. ст.

Если состояние больного позволяет избежать внутривенного введения препаратов группы нитроглицерина, то могут быть применены другие лекарственные формы: трансдермальная мазь нитроглицерина или изосорбид (от 20 до 100 мг) *per os*. Вазодилатационный эффект при приеме изосорбида продолжается более 3 ч, поэтому, если больной с отеком легких не является критически тяжелобольным человеком, прием внутрь является адекватной схе-

мой лечения. Однако при системном приеме препаратов группы нитроглицерина трудно титровать эффективную дозу, в этом плане внутривенный способ введения имеет существенное преимущество. Толерантность к препаратам группы нитроглицерина развивается достаточно быстро, но после короткого периода эффективность к их действию восстанавливается вновь.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента имеют ограниченное применение при лечении отека легких. В литературе опубликованы данные по применению каптоприла и эналаприла у больных отеком легких. Однако рандомизированных исследований не проведено, поэтому рекомендации к их применению не сформировались до конца. Теоретическим обоснованием к их применению является их способность снижать давление в легочных капиллярах, т. е. оказывать влияние на гидростатическое давление.

Традиционно больным с отеком легких назначают диуретики. Они оказывают положительное влияние на процесс разрешения отека легких. Диуретики могут вызывать быстрый эффект, т. к. влияют на венозное кровообращение и снижают перфузию микрососудов легких. Однако принципиальный механизм их фармакологической активности состоит в экскреции почками хлористого натрия и воды. С увеличением диуреза понижается конечное диастолическое давление в полости левого желудочка, что в свою очередь ведет к снижению гидростатического давления в легочных капиллярах. Таким образом, диуретики обладают многими фармакологическими свойствами (прямое дилатирующее действие на легочные сосуды, повышение диуреза), что позволяет снизить гидростатическое давление и уровень фильтрации легочных микрососудов. Из всех существующих диуретических лекарственных средств предпочтение отдается фуросемиду, местом действия которого является клубочки нефрона (клубочковые диуретики). Фуросемид в дозе 20–40 мг водится в/в медленно. Другой схемой его назначения является начальная доза 80 мг и в последующем — капельное введение препарата в дозе 10–20 мг в течение каждого часа. Если в течение часа при мониторинговании диуреза ответа на введенный препарат нет, то рекомендуется повторить дозу 80 мг. Другие клубочковые диуретики (буметандин, торсемид, этакриновая кислота) также могут быть использованы в лечении больных с отеком легких. Однако с этими лекарственными средствами связан целый ряд нежелательных эффектов. С повышением диуреза возрастает потеря калия и в больших количествах хлора, что может индуцировать сердечные аритмии. Поэтому при использовании этого класса диуретиков рекомендуется прибегать к заместительной терапии препаратами, содержащими соли калия. Определенные преимущества имеют спиролактоны, которые способны задерживать калий, а также оказывать влияние на гидростатическое давление легочных сосудов. Однако

эффект их действия требует времени. Так, фармакологическая активность спиролактонов наступает спустя час после их назначения. Следует указать, что при выраженной гипотензии (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.) или при развитии шока назначение диуретиков не оказывает столь выраженного эффекта. Это обусловлено низкой перфузией потока крови через почки. Диуретические препараты тоже могут быть неэффективны у больных с сопутствующими заболеваниями почек. У этой категории больных можно добиться эффекта в решении отека легких, применив экстракорпоральные методы лечения. Наибольший эффект достигнут при применении гемофильтрации.

При отеке легких применяют и препараты, обладающие инотропным эффектом. Целью их назначения является улучшение сердечного выброса и борьба с гипотонией, которые осложняют течение отека легких. Лекарственные средства с инотропным действием особенно эффективны в решении таких клинических проблем, как контроль артериального давления, острой сердечной недостаточности, при проведении механической вентиляции легких, когда особо необходимо уменьшить приток крови к легким. Катехоламины часто назначают в современной клинической практике при острых неотложных ситуациях. Фармакологическая активность этой группы препаратов связана с их биологической ролью оказывать влияние на функциональную активность α - и β -адренергических рецепторов: стимуляция деятельности α -адренергических рецепторов приводит к эффекту вазоконстрикции периферических сосудов, в то время как стимуляция деятельности β -адренергических рецепторов сопровождается эффектами вазодилатации. Относительно неселективные агонисты, к которым относится норадrenalин (норэпинефрин), увеличивают контрактильную способность миокарда, но другим их фармакологическим действием является повышение внутрисосудистого сопротивления, а также возрастает потребность миокарда в кислороде. Селективный β -агонист изопроterenол оказывает влияние на минутный объем сердца в большой степени, чем этот эффект наблюдается при назначении норадrenalина; он также снижает давление в легочных капиллярах. Однако его вазодилатирующий эффект приводит к снижению артериального давления и увеличению числа сердечных сокращений. Эти фармакологические свойства изопроterenола могут приводить к усугублению ишемии миокарда. В современной клинической практике для достижения инотропного эффекта чаще прибегают к назначению допамина (непосредственного метаболического предшественника эндогенного синтеза норадrenalина) и синтетического катехоламина — добутамина.

Низкие дозы допамина увеличивают контрактильную способность миокарда, повышается минутный объем сердца, при этом не возрастает потребность миокарда в кислороде, не нарастает число

сердечных сокращений; он также снижает общее сосудистое сопротивление и улучшает кровообращение в почках. Необходимо отметить, что допамин обладает прямым действием через допаминовые рецепторы, улучшая кровоток в почках. Таким образом, при его назначении можно ожидать увеличения диуреза и экскреции натрия. Эти свойства допамина особенно важно учитывать при лечении больного с отеком легкого и гипотонией. Конечное диастолическое давление в полости левого желудочка, как правило, остается неизменным, в то время как давление в микрососудах малого круга кровообращения может возрасти и увеличить количество жидкости, которая фильтруется, поступаая в экстравазальные части легких. Перераспределение жидкости во время ведения допамина может привести к ее депонированию в легких, в данном случае это нежелательные эффекты допамина. У той категории больных, у которых отек легких сочетается с низкими цифрами артериального давления, комбинированная терапия допамина и нитроглицерина способна удачно дополнить друг друга и нивелировать нежелательные эффекты каждого из них в отдельности. Так, нитроглицерин снизит давление в малом круге кровообращения, в то время как при ведении допамина произойдет повышение системного артериального давления. В сочетании допамин и нитропруссид натрия, так же как и в вышеописанной комбинированной терапии, удачно дополняют друг друга в лечении больных с гипотонией и отеком легких. С повышением дозы допамина нарастают его эффекты стимуляции α -адренергических рецепторов. Это связано с тем, что нервные окончания симпатической нервной системы начинают больше выделять норадреналина. Высокие дозы допамина приводят к развитию тахикардии, аритмии, что может усугубить состояние больных и проявиться рецидивом отека легких. Допамин назначают в/в, стартовая доза составляет 2–5 мг / кг / мин. Доза титруется до достижения терапевтического эффекта. Однако следует подчеркнуть, что доза > 10–15 мг / кг / мин обычно приводит к нежелательным выраженным эффектам стимуляции α -адренергических рецепторов, т. е. может быть выражена вазоконстрикторная реакция артериол, и в ряде случаев настолько, что приводит к дигитальным некротическим реакциям. Рекомендуется вводить допамин через широкий катетер, чтобы избежать локальных спастических реакций сосудов и возможного местного некроза тканей. Добутамин отличается от допамина тем, что не вызывает системных спастических реакций сосудов. Он вызывает умеренный инотропный эффект и не очень выраженный вазодилатационный. При введении добутамина увеличивается минутный объем, т. к. он обладает прямым инотропным эффектом на сердечную мышцу, а также под его действием снижается системное периферическое сопротивление сосудов. Конечное диастолическое давление снижается, что способствует уменьшению количества жидкости,

которая фильтруется через микрососуды легких. Добутамин может увеличить клиренс жидкости, которая депонировалась при альвеолярной фазе отека легких. Почечный кровоток повышается, хотя прямого действия на допаминергические рецепторы у добутамина нет. Это фармакологическое действие добутамина опосредуется через повышение сократительной функции миокарда. Добутамин особенно эффективен при лечении отека легких, который протекает на фоне выраженной сердечной недостаточности, наступившей при падении сократительной деятельности миокарда. Стартовая доза добутамина составляет 2–3 мг / кг / мин и увеличивается каждые 10–30 мин до достижения терапевтического эффекта. Необходимо указать, что порой эффект действия добутамина может наступить через 10 мин от начала его инфузионного введения. Терапевтическая доза колеблется от 5 до 15 мг / кг / мин; побочные эффекты начинают себя проявлять, когда доза превысит 15 мг / кг / мин. Наиболее частыми побочными реакциями являются тахикардия, аритмия. Обеспечение миокарда кислородом снижается, что проявляется в ишемии миокарда. Подчеркивается, что оптимальным условием для эффективного назначения добутамина является повышение давления в левом желудочке до 18–20 мм рт. ст. или выше. Препарат следует назначать с большой осторожностью больным с мерцательной аритмией, т. к. он способствует ускорению проведения импульсов через атриовентрикулярный узел, что может привести к желудочковой тахикардии. В такой клинической ситуации предпочтительнее назначать дигиталис, учитывая его инотропный эффект.

Отек легких относится к числу жизнеугрожающих осложнений большой группы заболеваний, и больные нуждаются в проведении незамедлительных терапевтических мероприятий. Выше были обсуждены основные методы лечения и ведение больных преимущественно с кардиогенной формой отека легких. Стратегия лечения этой группы больных основана на более углубленном знании основной болезни, течение которой осложнилось развитием отека легких. В процессе проведения основных лечебных действий необходимо постоянно оценивать их эффективность и возможное развитие нежелательных реакций на проводимую медикаментозную терапию и респираторную поддержку. Терапия строится исходя из основных патофизиологических процессов, которые обуславливают развитие отека легких. Как при клинической классификации, так и при анализе патофизиологических механизмов выделены 2 принципиальные формы отека легких. Отек, в одном случае, развивается вследствие повышенного гидростатического давления в сосудах малого круга кровообращения, в другом — из-за повышенной проницаемости альвеолярных капилляров.

При КОЛ целью лечения является снижение гидростатического давления в микрососудах легких, но этого следует достичь, не ухудшая работу сердца. Ча-

ще всего эта форма отека легких протекает на фоне ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, клапанного поражения сердца, нарушений ритма сердца. Поэтому стратегически решить проблему отека легких можно лишь тогда, когда удастся повысить контрактильную функцию миокарда, снизить уровень систолической и диастолической дисфункций левого желудочка, нормализовать показатели артериального давления, уменьшить приток крови к правым отделам сердца. Эффективная работа миокарда оказывает прямое действие на процесс разрешения отека легких. С патофизиологической позиции, проводимое медикаментозное лечение должно привести к снижению давления заклинивания, которое должно быть < 20 мм рт. ст. Однако необходимо учитывать те клинические варианты отека легких, которые протекают на фоне обострения хронической сердечной недостаточности. У этой категории больных развиваются компенсаторные механизмы, и их гемодинамические параметры несколько отличаются от тех, которые бывают при острых формах отека легких. Так, положительный ответ на проводимое лечение у больных с хронической сердечной недостаточностью и отеком легких купируется при более высоких, по сравнению с физиологической нормой, показателях давления заклинивания. Более тяжелые больные с респираторным дистрессом требуют проведения механической вентиляции, которая в свою очередь оказывает существенное влияние на гемодинамические параметры кровообращения как по малому, так и по большому кругу. Меняется чувствительность к лекарственным средствам, назначенным больным с отеком легких.

В последние годы активно исследуется роль натрийуретического пептида (тип В, Несиритид) как диагностического теста застойной сердечной недостаточности, так и лекарственного средства. В данном случае он применялся для лечения кардиогенного отека легких. Несмотря на то, что больные с этой формой отека легких недостаточно эффективно отвечали на эндогенный пептид, при внутривенном введении он оказывал значительный эффект в купировании основных проявлений отека легких: уменьшались одышка, общая слабость, повышался диурез. Механизм действия несиритида состоит в его способности взаимодействовать с рецептором гуанинмонофосфата гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток. Этот процесс приводит к внутриклеточному увеличению концентрации гуанинмонофосфата, и через этот механизм реализуется эффект релаксации гладких мышц сосудов. Несиритид оказывает заметное влияние на уровень давления заклинивания, установлена строго зависящая корреляция давления от дозы лекарственного средства. Противопоказанием к назначению несиритида является гипотония и шок, которые часто встречаются при КОЛ. Проведены достаточно большое количество клинических испытаний, однако окончательных клинических реко-

мендаций сформировать до конца не удалось. Препарат имеет ограниченное применение при гипотонии и кардиогенном шоке. Показанием к его назначению являются противопоказания к введению симпатомиметических лекарственных препаратов (норадреналина, допамина, добутамина), особенно в группе больных с мерцательной аритмией, тахикардией. Прямым показанием к назначению несиритида являются больные, у которых снижен ответ на вводимые диуретики. В настоящее время проводятся клинические исследования по сочетанному назначению несиритида и катехоламинов, диуретиков, вазодилаторов. Он водится болюсно в/в в дозе 2 мкг / кг / мин, а в последующем — инфузионно в дозе 0,01 мкг / кг / мин. Доза может повторяться каждые 3 ч, однако если произошло снижение исходного систолического давления на 30 %, то введение препарата следует приостановить. Меры предосторожности: не назначать больным с КОЛ, если систолическое давление исходно < 100 мм рт. ст.

Таким образом, тактика лечения кардиогенного отека легких основана, с одной стороны, на строгих патофизиологических параметрах, с другой — остается областью, в которой необходимо овладевать искусством ведения этой тяжелой категории больных. Так, основной целью лечения при данной форме отека легких с патофизиологических позиций является снижение гидростатического давления в легочных капиллярах. Маркерами этого процесса будет повышение показателей сатурации кислорода, ударного и минутного объема сердца и т. д. С клинических позиций, позитивные сдвиги в лечении отека легких оцениваются по уменьшению интенсивности цианоза, одышки, тахикардии, нормализации артериального давления, уменьшению участков легких, где выслушиваются влажные хрипы. Патофизиологические и фармакологические данные позволяют выбрать патогенетическую терапию. Стратегия этой терапии включает наркотические лекарственные средства, вазодилаторы, диуретики, лекарственные средства с инотропным действием и некоторые другие медикаментозные препараты. Перед клиницистом стоит предельно сложная задача: индивидуальное титрование дозы лекарственных средств, указанных групп, их взаимодействие, оценка эффективности. Основная цель, которой должен достичь врач в максимально короткий период времени, — купировать отек легких, который реально угрожает жизни больного человека.

Стратегия лечения больных с отеком легких, у которых он развился вследствие повышенной проницаемости сосудов малого круга кровообращения, отличается от КОЛ. При этой форме отека легких развивается повышенная проницаемость эндотелиальных клеток, снижается барьерная функция альвеоцитов, в то время как гидростатическое давление находится в пределах физиологической нормы или несколько понижено. В этом принципиальное отличие патофизиологических механизмов 2 форм отека

легких. Изменение проницаемости сосудов возникает вследствие острого повреждения легочной ткани. Этот процесс остается мало изученным. Национальный институт здоровья США индуцировал проведение исследований по изучению механизмов острого повреждения легких и разработку современных программ лечения этой тяжелой группы больных.

Основными целями лечения являются:

1. Минимизация аккумуляции отека (что может быть достигнуто за счет снижения объема циркулирующей крови), контроль гидростатического давления.
2. Активный поиск инфекционного процесса и адекватное лечение.
3. Поддерживающая терапия: ингаляция кислорода, длительная вентиляционная поддержка с минимальным повреждением легочной ткани, контроль артериального давления и ударного объема сердечного выброса.
4. В процессе лечения необходимо избегать гипотонии, перегрузки объема циркулирующей крови, токсического действия кислорода, госпитальной инфекции.

Причину, которая привела к развитию острого повреждения легких и некардиогенному отеку легких (НОЛ), часто бывает трудно установить. В клинических случаях, когда причина развития отека остается неясной, рекомендуется более тщательно проанализировать роль острого инфекционного заболевания. Роль сепсиса сегодня является общепризнанной. Входными воротами сепсиса могут оказаться острые инфекционные заболевания органов грудной клетки, брюшной полости, урогенитальной сферы, возможна и другая локализация. Практические рекомендации по ведению больных с острым повреждением легких включают в себя эмпирическое назначение антибиотиков. Особенно важно назначить антибиотики у тех больных, у которых причина развития острого респираторного дистресса остается неустановленной. Наиболее частыми возбудителями сепсиса могут выступать стафилококки, синегнойная палочка и другие возбудители. Поэтому, приступая к назначению антибиотиков, придерживаются рекомендаций по ведению больных с госпитальной инфекцией, т. е. назначают фторхинолоны, цефалоспорины 3-й и 4-й генерации. Одним из грозных осложнений, возникающих у больных с НОЛ, является развитие гипотонии и шока. Гемодинамические параметры нестабильны, снижается сатурация кислорода, нарастают признаки дыхательной недостаточности — все эти изменения требуют проведения по жизненным показаниям искусственной вентиляции легких. Эта область интенсивной терапии в последние годы явилась специальным объектом проведения мультицентровых исследований. К проведению этих исследований и составлению исследовательских протоколов побудили такие нежелательные эффекты искусственной вентиляции легких, как баротравма, токсическое действие чистого кислоро-

да, вентиляционные пневмонии. В настоящее время выработаны рекомендации длительной протективной вентиляционной поддержки, принципы которой изложены в клинических рекомендациях Американского торакального общества. Параметры вентиляции легких строятся по ассистирующему вентиляционному объему, минутному легочному объему, частоте вентиляций, которая определяется параметрами рН, соотношению инспирации к экспирации, напряжению кислорода в артериальной крови и сатурации кислорода, которую необходимо удерживать на уровне 95 %, режим РЕЕР выбирается в зависимости от показателя FiO_2 .

Борьба с гипотонией является одним из важных разделов лечебной программы больных с некардиогенным шоком. Приведем несколько параметров, которые влияют на выбор методов лечения. При уровне гемоглобина $< 9-7$ г / дл необходимо произвести переливание отмытых эритроцитов, которые так же восполняют объем циркулирующей крови. Обычно при низких показателях давления заклинивания (10 мм рт. ст. и ниже) прибегают к восполнению циркулирующего объема кристаллоидами. В тех клинических ситуациях, когда гипотензия не разрешилась после введения в/в растворов, всегда возникает вопрос о необходимости назначения вазопрессоров. У больных с септическим шоком предпочтение следует отдать норадреналину и допамину из-за выраженного вазодилатационного эффекта у больных с сепсисом. В другом случае, когда ризистентность сосудов стала повышаться, предпочтение следует отдать ведению добутамина. Необходимо подчеркнуть, что гемодинамические параметры у больных с НОЛ могут быть разными. Так, если респираторный дистресс протекает на фоне сниженного давления заклинивания, то необходимо прибегать к лечебным методам, которые способны его повысить. В другой клинической ситуации, которая сближает данную форму отека легких с кардиогенной, при которой регистрируется повышение давления заклинивания, необходимо назначать вазодилататоры, диуретики и инотропные лекарственные средства.

Таким образом, при некардиогенном отеке легких вентиляционные параметры, гемодинамика малого круга кровообращения и системного кровообращения характеризуются большим разнообразием, что и диктует разные методы лечения. Однако основными принципами лечения этой категории больных являются борьба с возможным инфекционным заболеванием (как приобретенным, так и нозокомиальным), адекватная щадящая вентиляционная поддержка, борьба с гипотонией и улучшение работы миокарда.

Специфическая медикаментозная терапия включает в себя достаточно большой и разнообразный по механизму своего действия список лекарственных препаратов. Это — кортикостероиды, ибупрофен, оксид азота, простагландины E1, липосомальные простагландины класса E1, сурфактант, антиоксиданты, антитела против тумор-некротического фак-

тора- α , антагонисты тромбоцит-активирующего фактора, антагонисты рецепторов IL-1 , кетоконазол, пентоксиллин, ацетил цистеин и некоторые другие, проходящие в настоящее время клинические испытания. Такой обширный список лекарственных средств и поиск новых свидетельствуют о том, что сохраняется недостаточное знание патологических механизмов острого повреждения легких.

Применение кортикостероидов в лечении больных с острым повреждением легких и клиническим проявлением респираторного дистресса имеют длительную историю. Однако и по сегодняшний день ведется дискуссия об эффективности и безопасности терапии кортикостероидами у больных этой группы. Основным аргументом, сдерживающим включение кортикостероидов в клинические рекомендации по лечению больных с НОЛ, является роль инфекционных заболеваний и сепсиса, как наиболее частой причины его развития. В данном случае имеется в виду вероятность эскалации инфекционного воспалительного процесса, который может наступить под воздействием терапии кортикостероидами. Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование высоких доз метилпреднизолона, которое не выявило качественного влияния на исход больных с острым повреждением легких. Однако в практической деятельности врачи всегда назначают кортикостероиды, исходя при этом из их потенциальных свойств стабилизировать гемодинамику, усиливать действие лекарственных средств с инотропным и диуретическим эффектами действия. Практическими рекомендациями остается их назначение при остром респираторном дистресс-синдроме в умеренных дозах. Следует подчеркнуть, что кортикостероиды не относятся к базисной терапии при этой форме патологии у человека, в отличие от таких заболеваний, какими являются бронхиальная астма, ревматоидный полиартрит и др.

Включение в схему лечения больных с острым повреждением легких сурфактанта основано на его патогенетической роли в формировании альвеолярной фазы отека легких. Функции сурфактанта многообразны, в последние годы подчеркивается его роль как иммунномодулятора. Однако его основная функция — обеспечить диффузию газов: кислорода и диоксида углерода. Сурфактант назначался в виде инстилляций в дыхательные пути больным с острым респираторным дистресс-синдромом, которые находились на искусственной вентиляции легких. Данная группа больных относится к наиболее тяжелой. Сурфактант не оказал у этой категории больных заметного улучшения состояния в отличие детей с респираторным дистресс-синдромом.

Антиоксиданты и их применение при некардиогенном отеке легких имеют патогенетическое обоснование. Так, свободным радикалам приписывается ведущая патогенетическая роль в развитии острого повреждения легочной ткани. К антиоксидантам относится большая группа лекарственных средств, од-

нако рандомизированные исследования выполнены только на ацетилцистеине. С назначением повышенных доз N-ацетил цистеина происходило повышение антиоксидантов в крови у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Следует подчеркнуть, что ацетилцистеин может быть использован как антидот. Эти его свойства очень важны при сложном медикаментозном лечении, когда необходимо устранить токсическое действие лекарственных средств или их нежелательные эффекты (например, при терапии кортикостероидами, антибиотиками и другими лекарственными средствами).

Пентоксифиллин является ингибитором фосфодиэстеразы, что приводит к увеличению циклического аденозин-3'5-монофосфата (цАМФ). Он применяется в клинической практике в течение длительного срока. Основным показанием является улучшение микроциркуляции и борьба с образованием микроэмболов. Эти эффекты при назначении пентоксифиллина достигаются за счет увеличения способности эритроцитов деформироваться, что приводит к снижению вязкости крови. В экспериментальных моделях было продемонстрировано, что ингибиторы фосфодиэстеразы способны предотвратить острое повреждение легких. Однако клиническая картина некардиогенного отека легких настолько сложна, что дать оценку эффективности этой группы препаратов достаточно сложно.

В последние годы большое внимание уделено исследованию патологических процессов, которые протекают при участии оксида азота. Его биологическая роль многообразна, но подчеркивается участие оксида азота в формировании дисфункции эндотелиальных клеток. Другим свойством оксида азота является его способность регулировать вентиляцию и перфузию, что имеет большое значение в лечении больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Таким образом, оксид азота в качестве лекарственного средства может быть применен при лечении больных с НОЛ. Успех применения оксида азота зависит от индивидуально подобранной дозы. Критерием эффективности дозы является увеличение сатурации на 2–3 % при средней дозе 15–20 ppm. Доза может повышаться, контролем служит увеличение содержания диоксида азота в выдыхаемом воздухе или увеличение концентрации метгемоглобина. В литературе ведется дискуссия по вопросу о целесообразности назначения оксида азота у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Причиной разных точек зрения (назначать или не назначать оксид азота) является отсутствие договоренности, как титровать индивидуальную дозу оксида азота. Опыт автора свидетельствует о высокой эффективности препарата у данной группы больных. Показанием к назначению оксида азота является также сепсис. Можно ожидать, что в ближайшее время появятся более строгие доказательства о пользе лечения больных оксидом азота и обоснование эффективных схем лечения.

Определенные перспективы в лечении больных сепсисом, осложненным развитием респираторного дистресс-синдрома, связывают с применением простагландинов. Простагландин E1 был исследован у больных с НОЛ. Простагландин обладает выраженными свойствами вазодилатора, и показал свою большую эффективность в лечении больных с первичной легочной гипертензией. Однако получить обнадеживающие клинические данные в группе больных с острым респираторным дистресс-синдромом не удалось. В основном простагландин E1 рассматривают как профилактическое средство при возможном развитии острого повреждения легких.

В многоцентровых исследованиях по лечению сепсиса устанавливается роль целого ряда антител. Так, проведены многоцентровые исследования при сепсисе, вызванном грамотрицательной флорой человеческих антител HA-1A и E5 (гуманизированные мышиные антитела). Молекулярно-биологические технологии позволили создать эффективные лекарственные средства в борьбе с острым респираторным дистресс-синдромом. Однако следует добавить, что из этих исследований исключались больные с септическим шоком. Другая перспектива открывается с использованием антител, ингибирующих активность тумор-некротического фактора- α . Выживаемость больных этой тяжелой категории выросла, что является обнадеживающим в отношении дальнейших перспектив лечения. Наконец, при сепсисе проведены широкие исследования с рекомбинантным протеином С. Смертность у больных с сепсисом снизилась более чем на 6 %, что свидетельствует о большом прогрессе. Механизм действия протеина С достаточно сложный. Его противовоспалительные свойства связывают с прокагулянтной активностью. Исследования эффективности и безопасности протеина С при остром повреждении легких только начались, так что еще предстоит определить место и роль данного вида лечения у больных с НОЛ.

Таким образом, лечебная программа больных, которые переносят НОЛ, ставит задачу обеспечить вентиляционную функцию легких на физиологическом уровне и вывести больных из критического гипоксемического состояния. Это достигается за счет адекватной состоянию больного оксигенотерапии, однако большинство больных нуждаются, как минимум, в проведении неинвазивной вентиляции легких, а значительная часть из них — в проведении длительной протективной искусственной вентиляции легких. Важным разделом лечебной программы больных с НОЛ является поддержание гемодинамики большого и малого кругов кровообращения в пределах физиологической нормы. Исходя из конкретной ситуации, сложившейся у больного, возникает целый ряд терапевтических решений: от переливания крови до введения лекарственных средств с эффектом вазопрессоров. Состояние сократительной функции миокарда, оценка систолической и диастолической дисфункции, ишемии миокарда имеют по-

рой определяющее значение в исходе НОЛ. Выше уже подчеркивалось, что наиболее частой причиной развития острого респираторного дистресса является сепсис, поэтому диагностический поиск причин сепсиса и его входных ворот, а также реализация современных программ по борьбе с сепсисом играют определяющую роль в спасении жизни больных.

Другие клинические формы отека легких, такие как остро протекающий отек легких (ОПОЛ), неврогенный отек легких (НЕОЛ), отек легких у наркоманов, при передозировке салицилатов имеют целый ряд особенностей в их ведении.

ОПОЛ близок по своим патогенетическим механизмам к КОЛ. Отличительной гемодинамической характеристикой ОПОЛ являются нормальные показатели давления заклинивания при повышенном давлении левого предсердия. Неотложная терапия включает в себя назначение ингаляции кислорода через плотно подогнанную к лицу маску и введение лекарственных средств, которые способны поддерживать гемодинамику. Остальная лечебная программа содержит основные принципы лечения, которые были изложены в разделе лечения КОЛ. После оказания неотложной помощи следует решить вопросы о необходимости ревазуляризации коронарных сосудов (при ОПОЛ) и восстановления кровоснабжения в ишемизированной почке (при стенозе почечных артерий). Эта форма отека легких может протекать при высоких цифрах артериального давления, поэтому в лечение этой категории больных включаются средства для борьбы с артериальной гипертензией.

НЕОЛ встречается при большой группе заболеваний центральной нервной системы, однако ведущими причинами развития НЕОЛ являются травма головы и геморрагический инсульт. Успех в лечении определяется в первую очередь течением основного заболевания, приведшего к развитию НЕОЛ. Больные нуждаются в проведении оксигенотерапии. Рекомендуется ингалировать кислород через маску, а в случаях недостаточной обеспеченности транспортом кислорода этой категории больных показана искусственная вентиляция легких. Особенностью ведения НЕОЛ является включение в программу лечения больных фентоламина (блокатор α -рецепторов). Одним из показаний к ведению фентоламина является артериальная гипертензия, часто осложняющая течение НЕОЛ. Другие лекарственные препараты, включенные в схему ведения этой категории больных, близки к тем, которые используют при КОЛ.

При передозировке наркотических субстанций рекомендуется проведение искусственной вентиляции легких. Учитывая широкое распространение наркомании, необходимо иметь в виду особенности проведения лечебных программ у этой категории больных.

Таким образом, лечение отека легких относится к ургентным состояниям. Больным необходимо незамедлительно проводить ингаляции кислорода, наложить жгуты на конечности и распускать их каждые

15 мин, ввести медленно в/в сульфат морфия. Основные лечебные программы, которые применяются при различных клинических формах отека легких, имеют патогенетическое обоснование. При КОЛ назначают вазодилаторы, диуретики и лекарственные средства с инотропным эффектом. Сочетание лекарственных средств, доз, темпов ведения определяется конкретными изменениями системного и центрального кровообращения, а также выраженностью гипоксемии и изменений сферы сознания. Большое влияние на прогноз при кардиогенном отеке легких имеют состояние миокарда, функции почек и печени. Стратегия лечения при НОЛ направлена на адекватную респираторную поддержку, которая включает последовательное назначение ингаляций кислорода, неинвазивную вентиляцию легких, щадящую искусственную вентиляцию легких, а также борьбу с сепсисом как наиболее частую причину, приводящую к развитию респираторного дистресс-синдрома. Лекарственная программа предусматривает коррекцию гемодинамических расстройств при этой клинической форме отека легких. В целом эта

часть лечебной программы близка к той, которая обсуждалась в случае КОЛ. Однако имеется и целый ряд различий, которые продиктованы пониженным давлением заклинивания. У некоторых больных необходимо проводить терапию в связи с развитием острого синдрома анемии. НЕОЛ занимает как бы срединное место между КОЛ и НОЛ. Особенностью ведения больных с этой формой патологии является назначение фентоламина — блокатора α -адренергических рецепторов. При других формах отека легких также имеется целый ряд особенностей ведения этой разнообразной категории больных, которые основаны на патогенетических механизмах, приводящих к их клиническому развитию.

В подготовке к лекциям был использован следующий материал:

Mason R., Broaddus C., Murray J., Nadel J.: Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; vol. 1–2. Up-to-date. 2005. Pulmonary Edema.

Поступила 06.09.05
© Чучалин А.Г., 2005
УДК 616.24-005.98